ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON
ANNÉE 1981 N° 39

COMPOSITION CHIMIQUE DES CALCULS PANCRÉATIQUES BOVINS

Contribution à la pathologie comparée de la Pancréatite Chronique Calcifiante de l'Homme

THÈSE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - Lyon
(Médecine-Pharmacie)
et soutenue publiquement le 27 mai 1981
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

VANNEAUX Eric
né le 18 octobre 1956
à CHALON-SUR-SAONE (Saône-et-Loire)

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON
ANNÉE 1981 N° 39

COMPOSITION CHIMIQUE DES CALCULS PANCRÉATIQUES BOVINS

Contribution à la pathologie comparée de la Pancréatite Chronique Calcifiante de l'Homme

THÈSE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - Lyon
(Médecine-Pharmacie)
et soutenue publiquement le 27 mai 1981
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

VANNEAUX Eric
né le 18 octobre 1956
à CHALON-SUR-SAONE (Saône-et-Loire)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE

VETERINAIRE DE LYON

DIRECTEUR..... *Monsieur le Professeur COTTEREAU*

PROFESSEURS

Anatomie.....	*Monsieur BARONE*
Chirurgie.....	*Monsieur COULON*
Histologie-Anatomie pathologique.....	*Monsieur TISSEUR*
Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale.....	*Monsieur CHANTEGRELET*
Maladies contagieuses.....	*Monsieur JOUBERT*
Parasitologie.....	*Monsieur EUZEBY*
Pathologie générale - Microbiologie Immunologie.....	*Monsieur OUDAR*
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour.....	*Monsieur COTTEREAU*
Pathologie médicale des équidés et des carnivores.....	*Monsieur FONTAINE*
Pathologie de la reproduction.....	*Monsieur BERTRAND*
Pharmacie - Toxicologie.....	*Monsieur LORGUE*
Physiologie.....	*Monsieur BOST*
Physique-Chimie.....	*Monsieur DELATOUR*
Zootechnie.....	*Monsieur FROGET*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553414_0008

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Messieurs JEAN-BLAIN, LE NIHOUANNEN, GASTELLU, PRAVE, DESCHANEL, BOIVIN.

MAITRES DE CONFERENCES

Madame BRUGERE,

Messieurs GEVREY, RICHARD, KECK, FRANCK.

MAITRE-ASSISTANT AGREGE

Monsieur LEGEAY.

MAITRES-ASSISTANTS

Mademoiselle COURSAT,

Mesdames CHAUVE, RACHAIL,

Messieurs DENOIX, FAU, DEMONT, CHOMEL, EUZEBY, JAUSSAUD, GARNIER.

ASSISTANTS

Mademoiselle MARTIN,

Madame PEPIN,

Messieurs GRANCHER, DELTOUR, DULAC, DROMIGNY, DUCLOS, NGOTAN HUNG, GUERIN, THIN, BOUVIER, PEPIN, THIEBAULT.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : *Monsieur le Professeur GUILLET*
de la Faculté de Médecine

Premier assesseur : *Monsieur le Professeur DELATOUR*
de l'Ecole Nationale Vétérinaire

Deuxième assesseur : *Monsieur le Professeur BOIVIN*
de l'Ecole Nationale Vétérinaire

A mes parents,

A mes frères,

A ma famille,

A mes amis,

A Monsieur le Professeur GUILLET,

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter
la présidence de notre Jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur DELATOUR,

Qui nous a guidé et conseillé dans l'élaboration de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur BOIVIN,

Qui a bien voulu faire partie de notre Jury.

A Monsieur le Docteur H. VERINE,
INSERM, Marseille,

Qui a grandement contribué à la réalisation de ce travail.
Qui a su nous conseiller et nous encourager
Qu'il accepte tous nos remerciements pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

A Monsieur le Professeur H. SARLES;
INSERM, Marseille,

En lui exprimant notre gratitude.

A tous nos Professeurs de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Lyon

L'Université Claude-Bernard (Médecine-Pharmacie) de Lyon et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

COMPOSITION CHIMIQUE DES CALCULS PANCREATIQUES BOVINS. CONTRIBUTION A LA PATHOLOGIE COMPAREE DE LA PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE DE L'HOMME

INTRODUCTION

La lithiase pancréatique, affection caractérisée par la présence de calculs dans les conduits pancréatiques, n'est pas une rareté chez les Bovins. Une estimation effectuée en France, en 1973, a révélé une fréquence de 1 cas pour 4 260 Bovins (55 - p 105).

Malgré la fréquence de cette maladie, nos connaissances quant à son étiologie, sa pathogénie et ses manifestations cliniques sont très limitées. La lithiase pancréatique bovine n'était en effet connue jusqu'en 1967 que par une soixantaine de cas, éparpillés dans une quarantaine d'articles (55 -p53).

En particulier, les analyses chimiques, dont la première remonte à la fin du XVIIIème siècle, n'ont jamais été suffisamment approfondies pour permettre une explication des mécanismes de la lithogénèse, c'est-à-dire la précipitation et la croissance des concrétions.

Notre travail aura pour but de rassembler les connaissances actuelles sur la composition chimique des calculs pancréatiques bovins. Cette synthèse regroupera les résultats des auteurs anciens, mais elle constituera surtout une mise en forme des résultats recueillis lors des travaux effectuées depuis 1967 par Henri VERINE à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale à Lyon puis à Marseille (53, 54,55,56,57,58,59,60,61). Ces différents résultats

feront l'objet d'une analyse critique et comparative.

Dans le cadre de la pathologie comparée, nous tenterons enfin de distinguer les analogies existant sur le plan chimique, entre les calculs bovins et ceux de la Pancréatite Chronique Calcifiante de l'Homme.

La Connaissance de telles analogies permettra de confirmer l'importance de la lithiase pancréatique bovine en tant que modèle d'étude dans la recherche médicale (55).

Précisons que cette monographie s'inscrit dans une série de monographies réalisées à l'instigation du Docteur VERINE, notamment : CHARVET, R., "Contribution à l'étude de la Lithiase Pancréatique Bovine." (13) ; ROUSSEAU J.Ph, "La lithiase pancréatique bovine. Etude histologique. Comparaison avec la pancréatite chronique calcifiante de l'homme." (44) ; VILLON H., "Variations et anomalies du pancréas chez les Vertébrés Supérieurs" (62). D'autres monographies sont en préparation sur la dissolution in vitro des Calculs Pancréatiques Bovins et sur l'existence de protéines dans ces Calculs.

Notre étude répondra au plan général suivant :

PLAN GENERAL

INTRODUCTION

HISTORIQUE

CHAPITRE I : Composition chimique des calculs pancréatiques bovins. Données bibliographiques.

CHAPITRE II : Travaux expérimentaux.

CHAPITRE III : Pathologie comparée.

CONCLUSIONS GENERALES

HISTORIQUE

C'est un médecin anglais, WOLLASTON (63), qui en 1814 mentionne pour la première fois la lithiase pancréatique des bovins. Après analyse, il conclut à la présence dans les calculs de phosphate et de carbonate de calcium.

Les premières recherches vétérinaires sont effectuées par FURSTENBERG (21), qui, en 1846, analyse un calcul triangulaire récolté dans le canal de WIRSUNG.

Malgré le grand nombre d'analyses entreprises dès cette époque sur les calculs pancréatiques bovins elles n'en furent pas moins réalisées de manière ponctuelle.

La majorité des auteurs effectuent des analyses qualitatives : les plus importants sont GURLT (27), HURTREL d'ARBOVAL (28), NOSOTTI (41), BAER (4), CENTRA (12), GUERIN (26), WYPYCHOWSKI (64), GRUNDMANN et SCHOOP (25), AMAROL-ROGICK (2), BOLOTTI (8) et GIANELLI (23). Tous affirment la prépondérance du carbonate de calcium.

Les quelques auteurs à l'origine d'analyses quantitatives confirment tous, à l'exception de SAHLSTEDT (45), la prédominance des substances inorganiques et en particulier du carbonate de calcium dans les calculs pancréatiques bovins.

Parmi ces auteurs, SCHEUNERT et BERGHOLZ (48), en 1907, présentent les résultats d'une analyse quanti-

tative portant sur trois cas ; leur publication est une synthèse, dans laquelle ils traitent des aspects chimique, anatomo-pathologique et physiopathogènique de la lithiase pancréatique humaine et bovine ; en 1911 LAXEN (33) soutient, devant la faculté de Médecine de Hanovre, une thèse où il relate ses travaux sur des calculs provenant de deux vaches et d'un boeuf, des analyses qualitatives et quantitatives lui permettant de mettre en évidence des substances inorganiques et organiques ; SAHLSTEDT (45) en 1919 est le seul auteur à faire mention d'une importante quantité de matières organiques et de phosphate de calcium, en plus du carbonate de calcium ; de GRAAF (24) en 1932 conclut à une abondance non négligeable de carbonate de magnésium ; NESENI (40) en 1933 apporte dans le "journal de l'Inspection des Viandes et des Produits Laitiers" ses résultats concernant l'analyse de six cas ; KAST (30) en 1962 et BARONTI (6) en 1967 analysent quantitativement un seul cas.

Pourtant, de WOLLASTON (63) en 1814 à BARONTI (6) en 1967, les analyses chimiques n'ont été que sporadiques, leur réalisation étant freinée par la récolte limitée de matériel.

C'est dans la volonté d'effectuer des recherches systématiques que réside toute l'originalité des travaux de VERINE (53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60). Le principe en est la réalisation d'enquêtes dans les abattoirs français et étrangers en 1967-1970. Les études, portant sur 800 000 bovins (55), fournissent un matériel abondant ainsi que des données épidémiologiques et anatomo-pathologiques significatives. Tout d'abord ont été réalisées des analyses qualitatives qui ont révélé la présence de carbonates, de phosphates, de calcium, ainsi que celle de magnésium, de potassium, de sodium et de protéines (58). D'autres substances ont été également recherchées (oxalates, cholestérol, pigments biliaires) : les résultats furent négatifs. Ces résultats qualitatifs sont en ac-

cord avec ceux des études précédentes, qui reconnaissent toutes la prépondérance du carbonate de calcium dans les calculs pancréatiques bovins.

Au plan quantitatif, VERINE associe à sa nouvelle méthode d'investigation de nombreuses techniques d'analyse qui permettent certains progrès.

En 1969 et 1970, VELLING (51, 52) réalise des recherches dans différents abattoirs danois, après une période de travail en commun avec VERINE. Ses résultats sont publiés en 1975.

En 1971, ADAMASTEANU (1) adopte le même plan de travail et effectue des recherches systématiques dans l'abattoir de Cluj en Roumanie. Elle publie un article récapitulant les résultats de travaux portant sur 35 cas de lithiase pancréatique bovine.

CHAPITRE I

COMPOSITION CHIMIQUE

DES CALCULS PANCREATIQUES BOVINS

Données bibliographiques

Ce chapitre, qui ne traitera que des auteurs ayant fourni des résultats quantitatifs sera composé de deux parties :

- la première partie constituera une présentation des résultats émanant de douze auteurs ;

- la seconde partie consistera en une approche synthétique, fondée sur la comparaison des résultats élément par élément. Dans cette partie seulement, apparaitront les résultats de VELLING (52) et ADAMASTEANU (1) qui, contrairement aux autres auteurs, ont effectué des analyses chimiques élémentaires.

1.1) Etude descriptive

La présentation des résultats est facilitée par la mise en place du tableau récapitulatif I. Deux groupes peuvent être distingués parmi les douze auteurs cités : les auteurs (33), (35), (40), (48) ont dosé le carbonate de calcium et les auteurs (2), (5), (6), (22), (24), (30) l'oxyde de calcium et le gaz carbonique. Leurs conclusions sont identiques quant à la prédominance du carbonate de calcium. En outre on remarque la présence, à des concentrations beaucoup plus faibles, de carbonate de magnésium ainsi que de phosphate de calcium et de phosphate de magnésium. Les matières organiques ont une importance secondaire sauf pour SAHLSTEDT (45) qui propose une concentration de 21,22 %.

DES CALCULS PANCREATIQUES BOVINS (TABLEAU RECAPITULATIF)

AUTEURS	Réf.	SUBSTANCES IDENTIFIEES										
		$CaCO_3$	$MgCO_3$	$Ca_3(PO_4)_2$	$Mg_3(PO_4)_2$	CaO	MgO	CO_2	CO_3	P_2O_5	mat. org.	eau
FURSTENBERG..	(2I)	9I,65	4,I5	tr							3,00	I,20
SCHEUNERT et GERGHOLZ.....	(48)					5I,54 a)		38,98		2,05 a)	3,97 b)	0,66 a)
LAXEN.....	(33)					54,46 a)		39,35 a)		0,86 a)	3,90 b)	0,85 a)
LEVENS.....	(35)					59,36	0,I4	37,34		0,I8	I,59	
SAHLSTEDT....	(45)	58,3I		I8,4I	0,I3	43,40	0,06			8,6I	2I,22	
BALL et CHEIFETZ.....	(5)	98,I0									I,90	
de GRAAF.....	(24)	85,45	8,44	2,00								
NESENI.....	(40)					57,47 a)		33,88 a)		I,70 a)	I,98 a)	I,I9 a)
AMAROL-ROGICK.....	(2)	92,50		tr							tr	
GENOVESI.....	(22)	9I,00	5,80	3,20								
KAST.....	(30)	90,55	tr	5,I9							3,00	
BARONTI.....	(6)	82,00					7,00		49,00		8,00	3,00

a) ces valeurs sont obtenues en calculant la moyenne des valeurs figurant dans l'original.

b) ces valeurs sont obtenues en additionnant les pourcentages de lipides et de protéines.

tr. traces.

La majorité des auteurs pensent que les calculs pancréatiques bovins sont constitués à plus de 90 % de carbonate de calcium.

1.2) Etude synthétique

La comparaison des résultats s'effectue, élément par élément. Les éléments étudiés sont au nombre de cinq : ce sont le calcium, le carbone, l'azote, le phosphore, et le magnésium.

Cette comparaison sera conduite de la manière suivante :

pour chaque élément est mis en place un tableau qui rassemble tous les renseignements quantitatifs trouvés dans la littérature. L'ordre des auteurs cités est chronologique.

Lorsque cela est nécessaire, nous recalculons les concentrations à partir des données originales. Pour les auteurs ayant analysé plusieurs cas, sont mentionnées les moyennes des concentrations ainsi que l'erreur-standard de la moyenne quand le nombre des mesures est supérieur à trois.

La dénomination BELTSVILLE correspond à un dosage des éléments majeurs effectué sur un calcul frais puis après dessiccation par le Laboratoire du Pathology Group à Beltsville, Maryland (55 - p151, communication privée).

1.2.1) Calcium

Le tableau II rassemble tous les renseignements quantitatifs sur le calcium. Ces renseignements correspondent aux résultats obtenus par 14 auteurs qui ont étudié 43 cas.

Tous les dosages sont très semblables, à l'exception de ceux effectués par SAHLSTEDT (45), BARONTI (6),

TABLEAU II : CONCENTRATION EN CALCIUM (%)

AUTEURS	Références	N	moyennes (± ESM)
FURSTENBERG	(21)	1	36,66
SCHEUNERT et BERGHOLZ	(48)	2	36,60
LAXEN	(33)	3	38,66
LEVENS	(35)	1	42,14
SAHLSTEDT	(45)	1	30,81
BALL et CHEIFETZ	(5)	1	39,24
de GRAAF	(24)	1	34,18
NESENI	(40)	5	40,80 ± 2,99
GENOVESI	(22)	1	36,40
KAST	(30)	1	36,22
BARONTI	(6)	1	33,00
VERINE	(53)	13	39,65 ± 0,34
BELTSVILLE	(55)	1	32,10
VELLING	(52)	20	38,10 ± 1,25
ADAMASTEANU	(1)	4	31,15 ± 0,75

Dans ce tableau et les suivants, les résultats seront cités par ordre chronologique ; N = nombre de mesures ; ESM = erreur-standard de la moyenne.

BELTSVILLE (55) et ADAMASTEANU (1) dont les valeurs sont plus faibles et LEVENS (35) dont la valeur est plus élevée.

Le calcium intervient pour plus du tiers dans la composition des calculs.

1.2.2) Carbone

Le tableau III rassemble, sur le carbone, tous les renseignements quantitatifs obtenus par 13 auteurs sur 23 cas.

Les résultats sont très semblables, sauf pour SAHLSTEDT (45) et BELTSVILLE (55) dont les valeurs sont plus faibles de 3 % environ.

1.2.3) Azote

Le tableau IV rassemble les trois seules mentions de dosages quantitatifs de l'azote. Les travaux de 2 auteurs portent sur 4 cas.

Les résultats sont très similaires. La présence d'azote indique l'existence possible de protéines dans la partie organique des calculs, ce qui est en accord avec la mise en évidence d'hydrogène à une concentration de 0,67 % (vide supra tableau VIII (53)).

Ceci semble confirmer également les résultats des auteurs ayant montré l'existence de "protéines". C'est le cas de SCHEUNERT et BERGHOLZ (48) ainsi que de LAXEN (33).

De nombreux auteurs affirment la présence de matières organiques sans préciser leur nature. Si la majorité accorde une concentration de 2 à 4 % à ces matières organiques, SAHLSTEDT (45), BARONTI (6) et BELTSVILLE (55) (24,6 %) (cf Tableau I) proposent des valeurs beaucoup plus élevées.

TABLEAU III : CONCENTRATION EN CARBONE (%)

AUTEURS	références	N	Moyennes (± ESM)
FURSTENBERG	(21)	1	10,99
SCHEUNERT et BERGHOLZ	(48)	1	10,52
LAXEN	(33)	3	10,62
LEVENS	(35)	1	10,08
SAHLSTEDT	(45)	1	6,99
BALL et CHEIFETZ	(5)	1	11,77
de GRAAF	(24)	1	10,25
NESENI	(40)	6	9,14 ± 0,24
GENOVESI	(22)	1	10,92
KAST	(30)	1	10,86
BARONTI	(6)	1	9,80
VERINE	(53)	13	13,49 ± 0,10
BELTSVILLE	(55)	1	7,70
ADAMASTEANU	(1)	4	11,48 ± 0,14

TABLEAU IV : CONCENTRATION EN AZOTE (%)

AUTEURS	Références	N	Moyennes (± ESM)
SCHEUNERT et BERGHOLZ.....	(48)	1	0,56
LAXEN.....	(33)	3	0,48
VERINE.....	(53)	13	0,53 ± 0,03

1.2.4) Phosphore

Le tableau V rassemble tous les renseignements quantitatifs sur le phosphore. Onze auteurs ont analysé 41 cas.

Les concentrations obtenues par SAHLSTEDT (45) et ADAMASTEANU (1) sont très supérieures aux autres résultats qui sont tous très semblables.

La présence de phosphore laisse présager l'existence probable de phosphates inorganiques ou peut-être même organiques (sucres ?)

1.2.5) Magnésium

Le tableau VI rassemble tous les renseignements quantitatifs sur le magnésium. Neuf auteurs ont analysé 31 cas.

On remarque trois groupes de valeurs : LEVENS (35), SAHLSTEDT (45), VERINE (53), BELTSVILLE (55) et VELLING (52) obtiennent des valeurs très faibles tandis que BARONTI (6) et ADAMASTEANU (1) obtiennent des valeurs très élevées, trois auteurs proposant des valeurs moyennes comprises entre 1 et 3 % ; ce sont FURSTENBERG (21), de GRAAF (24) et GENOVESI (22).

TABLEAU V : CONCENTRATION EN PHOSPHORE (%)

AUTEURS	références	N	Moyennes (± ESM)
SCHEUNERT et BERGHOLZ.....	(48)	2	0,90
LAXEN.....	(33)	3	0,37
LEVENS.....	(35)	1	0,08
SAHLSTEDT.....	(45)	1	3,79
de GRAAF.....	(24)	1	0,40
NESENI.....	(40)	6	0,75 ± 0,36
GENOVESI.....	(22)	1	0,64
KAST.....	(30)	1	1,04
VERINE.....	(53)	13	0,37 ± 0,02
BELTSVILLE.....	(55)	1	0,66
VELLING.....	(52)	20	0,32 ± 0,01
ADAMASTEANU.....	(1)	4	3,44 ± 0,29

TABLEAU VI : CONCENTRATION DE MAGNESIUM (%)

AUTEURS	Références	N	Moyennes (± ESM)
FURSTENGERG	(21)	1	1,20
LEVENS	(35)	1	0,08
SAHLSTEDT	(45)	1	0,04
de GRAAF	(24)	1	2,45
GENOVESI	(22)	1	1,68
BARONTI	(6)	1	4,20
VERINE	(53)	13	0,13 ± 0,05
BELTSVILLE	(55)	1	0,20
VELLING	(52)	20	0,12 ± 0,001
ADAMASTEANU	(1)	4	5,07 ± 2,80

CHAPITRE II

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

Ce chapitre a pour but d'exposer les travaux effectués à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale à Lyon puis à Marseille (53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61) sur la composition chimique des calculs pancréatiques bovins.

Il sera composé de trois parties constituées successivement par la présentation du matériel d'étude, l'énoncé des méthodes d'analyses et l'exposé des résultats.

2.1) Matériel

Nous n'aborderons ici que les généralités, des précisions étant apportées dans le chapitre suivant lors de l'énoncé de chaque méthode d'analyse.

2.1.1) Principe de la récolte du matériel (55 - p 80, 81)

Les recherches destinées à mettre en évidence les propriétés chimiques des calculs pancréatiques ne sont possibles que par l'obtention de matériel en quantités suffisantes, c'est-à-dire de calculs pancréatiques. C'est dans cet esprit que sont entreprises en 1967 des enquêtes dans différents abattoirs.

En effet, le diagnostic clinique de l'affection étant inconnu,la seule possibilité de détection réside dans la recherche systématique de lésions pancréatiques lors de l'Inspection Vétérinaire des animaux de boucherie.

On sait en effet que l'abattage d'un animal constitue une autopsie très complète à l'issue de laquelle le

Vétérinaire Inspecteur d'Abattoir et ses préposés interviennent pour examiner systématiquement toutes les lésions viscérales. Les anomalies rencontrées sur la plupart des pancréas lithiasiques concernent la couleur, la forme, la consistance et le poids de l'organe. (55 - p 134-144)

Toutes ces modifications macroscopiques facilitent le repérage des pancréas pathologiques et permettent la récolte de calculs.

2.1.2) Les enquêtes (55 - p 88)

Différentes enquêtes ont été organisées par VERINE dans les abattoirs français et étrangers.

2.1.2.1) Les enquêtes françaises

Tout d'abord est mise en place une enquête de longue durée à Lyon du 1er avril 1967 au 31 mars 1971 ; elle porte sur 250 000 bovins environ.

A côté de cette enquête lyonnaise sont réalisées, dans d'autres abattoirs français, des enquêtes temporaires :

- enquête 1968 : du 1er Octobre au 31 Décembre 1968. Trente six abattoirs renseignent sur plus de 192 000 bovins.
- enquête 1969 a : du 1er Février au 30 Avril 1969. Elle porte sur huit abattoirs et plus de 38 000 bovins.
- enquête 1969 b : du 1er Octobre au 31 Décembre 1969. Vingt six abattoirs inspectent 111 000 bovins.
- enquête 1970 : du 1er Octobre au 31 Décembre 1970. Douze abattoirs inspectent 74 000 bovins.

2.1.2.2) Les enquêtes étrangères

A la suite des premières enquêtes limitées à la France, d'autres ont été mises en place dans différents pays européens voisins. L'Angleterre, le Danemark et la Suisse sont les seuls, parmi les pays sollicités, à avoir organisé ces enquêtes :

- l'enquête anglaise, du 1er Décembre 1969 au 28 Février 1970 touche 17 abattoirs et porte sur 43 803 bovins.
- l'enquête danoise, du 1er Octobre au 31 Décembre 1969 touche 9 abattoirs et porte sur 65 471 bovins.
- l'enquête suisse, limitée au seul abattoir de Genève, dure du 1er Mai au 31 Juillet 1969 et porte sur 4 636 bovins.

Parmi ces trois enquêtes étrangères, il faut remarquer l'important travail effectué par VELLING au Danemark. La répartition dans le pays de neuf abattoirs a été choisie de façon à pouvoir éventuellement mettre en évidence une influence de la nature du sol. D'autre part, à Odense, l'étude se poursuit pendant toute une année afin de mettre en évidence des variations saisonnières éventuelles (52).

L'ensemble de ces enquêtes porte sur 800 000 bovins alors que les études antérieures n'avaient porté que sur 155 153 bovins (55 - p 89). Elles permettent en outre de récolter un important matériel d'étude puisque 476 cas de lithiase pancréatique bovine ont été répertoriés dont 280 pour la seule enquête danoise (55 - p 90).

Les calculs ainsi recueillis sont conservés après nettoyage et dessiccation. Très peu d'analyses portent sur des calculs frais.

2.2) Méthodes

L'étude de la composition chimique des calculs est effectuée grâce à cinq méthodes différentes.

Les analyses chimiques qualitatives et quantitatives ainsi que l'analyse radiocristallographique fournissent les résultats le plus simplement interprétables.

L'analyse isotopique, l'étude topographique à la microsonde de CASTAING et l'analyse thermique apportent des précisions complémentaires.

2.2.1) Analyses chimiques (53, 58, 55 - p 82, 83, 90)

2.2.1.1) Intérêt

Les recherches antérieures s'étaient limitées au dosage quantitatif de quelques substances (carbonate et phosphate) et à celui du calcium. Pour cette raison, il est intéressant de doser les principales matières minérales et les substances présentes à l'état de traces.

VERINE a recours à des microdosages non absolument nécessaires sur les calculs bovins, afin de travailler dans les mêmes conditions lors de l'étude des calculs humains, toujours peu abondants.

2.2.1.2) Dosage des éléments majeurs (53)

Le dosage porte sur le calcium, le carbone, l'hydrogène, l'azote, le phosphore, le sodium et le magnésium.

Le dosage du carbone et de l'hydrogène est fait selon une micro-méthode dérivée de la méthode de PREGL et

ZIMMERMANN.

L'azote est dosé selon la méthode de DUMAS et le phosphore par colorimétrie.

Le calcium, le sodium et le magnésium sont dosés par spectrophotométrie de flamme.

Les procédés et les standards de référence sont ceux du Service Central de Micro-analyse du CNRS, dans lequel ont été effectués ces dosages.

Les échantillons utilisés proviennent de 13 cas de lithiase recueillis dans différents abattoirs européens. Sept cas sont recueillis dans trois abattoirs français, trois cas dans un abattoir anglais et trois cas dans deux abattoirs danois. Le choix de la répartition des abattoirs est fait dans le but de pouvoir rechercher d'éventuelles différences de composition, liées au lieu d'origine des animaux.

2.2.1.3) Dosage des éléments présents à l'état de traces (53)

18 éléments ont été dosés par spectrométrie ultraviolette :

- Na, Mg, Si,P.
- K, V, Ca, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn.
- Rb, Sr, Mo.
- Ba, Pb.

Ces analyses ont été réalisées par le Service de Chimie Minérale, Groupe Géologie , Société Nationale des Pétroles d'Aquitaine qui n'a pu utiliser qu'un seul cas provenant de l'abattoir de Lyon.

Trois éléments sont communs aux deux séries d'analyses : il s'agit du phosphore, du sodium et du magnésium.

2.2.2) Analyse radio-cristallographique (43,55 - p 157, 158)

2.2.2.1) Intérêt

Alors que l'analyse chimique renseigne seulement sur la présence de corps élémentaires, la radio-cristallographie permet de préciser la nature exacte et l'état physique, cristallin on non, des substances qui composent les calculs.

2.2.2.2) Principe de la méthode

La diffraction des rayons X par une poudre cristalline donne naissance à la formation de raies sur une plaque photographique, ou de pics sur un enregistrement graphique. L'ensemble des raies ou des pics forme un diagramme dont l'interprétation permet d'identifier le ou les corps présents, par comparaison des distances réticulaires observées (dhkl) avec celles de standards de référence, publiés par l'American Society for Testing and Matérials (A.S.T.M.) pour les corps purs. C'est la méthode de radio-cristallographie des poudres de DEBYE-SCHERRER.

2.2.2.3) Réalisation de l'analyse

L'étude radio-cristallographique, qui porte sur 22 échantillons provenant

de 20 cas originaires d'Angleterre, du Danemark et de France, a été réalisée au laboratoire de Minéralogie de la Faculté de Sciences de Lyon.

Le Matériel utilisé comporte un diffractomètre Siemens, avec générateur de rayons X, un compteur et une baie de mesure ou bien un diffractomètre à enregistrement photographique (diamètre de la chambre cylindrique : 57,3 mm).

Les calculs sont réduits en poudre par broyage dans un mortier d'agate. Il suffit de fixer la poudre à étudier sur un support plan par une goutte de collodion. On soumet ensuite la poudre ainsi fixée au rayonnement monochromatique du générateur à anti-cathode de cuivre (λ = I,54 Å et filtre nickel). Le diagramme A.S.T.M. utilisé est celui du carbonate de calcium orthorhombique ou calcite (5 - 0586).

2.2.3) Analyse isotopique (20, 36, 37)

2.2.3.I) Intérêt

Toutes les caractéristiques connues de la lithiase pancréatique, telles que l'épizootiologie l'anatomo-pathologie et la composition chimique des calculs, sont identiques d'une région à l'autre (37). Le seul facteur étiologique mis en évidence jusqu'alors est la nature du sous-sol ; il semble en effet qu'un sous-sol siliceux favorise l'apparition de la lithiase pancréatique (54, 6I, 55 - p I20, I2I).

L'analyse isotopique est une méthode très fine permettant de connaitre des caractéristiques atomiques dont on peut penser

qu'elles sont le reflet des conditions de formation des calculs. Les auteurs utilisent cette méthode d'investigation dans le but d'étudier l'influence du lieu et de la période de formation des calculs ainsi que de contrôler la constance des conditions de précipitation.

2.2.3.2) Principe de la méthode

Les auteurs étudient la composition isotopique de l'oxygène et du carbone du carbonate de calcium et la composition isotopique de l'oxygène du phosphate de calcium. Les analyses sont conduites selon les méthodes de EPSTEIN pour le carbonate de calcium (20) et de LONGINELLI pour le phosphate de calcium (36).

Le principe est celui de la spectrographie de masse électromagnétique qui permet une séparation complète des isotopes en une seule fois. Les ions positifs produits par une source d'ions traversent un champ électrique et sont déviés par celui-ci. Les ions n'ayant pas la même masse, il sont déviés différemment, ce qui permet leur identification (isotopes d'oxygène ou de carbone). La déviation par le champ magnétique dépend en effet du rapport entre la charge et la masse des ions à charge égale ; les isotopes plus légers sont plus fortement déviés que les isotopes plus lourds. La cible du faisceau est une plaque photographique dont le noircissement fournit une mesure de l'abondance relative des atomes d'un isotope déterminé.

La composition isotopique est obtenue grâce à la formule suivante :

$$\delta = \frac{R \text{ échantillon} - R \text{ standard}}{R \text{ standard}} \times 1\,000$$

R : rapport des deux formes isotopiques ($\frac{O^{18}}{O^{16}}$ et $\frac{C^{13}}{C^{12}}$)

La composition est donnée en fonction du standard SMOW pour l'oxygène et PDB - 1 pour le carbone.

2.2.3.3) Réalisation de l'analyse

Les échantillons utilisés proviennent de sept cas de lithiase qui sont recueillis dans différents abattoirs européens. Un cas a été recueilli dans un abattoir français, un cas dans un abattoir anglais, trois cas dans trois abattoirs danois et deux cas dans deux abattoirs finlandais.

Les analyses qui portent tant sur les petits calculs (diamètre inférieur à 1 mm) que sur les gros calculs (diamètre de 1 à 4 mm) nécessitent l'utilisation de dix à vingt calculs pour l'étude du phosphate du fait de sa faible concentration.

2.2.4) Analyse topographique à la microsonde de CASTAING (55, 58 - p 160,161)

2.2.4.1) Intérêt

De nombreux auteurs décrivent l'existence de strates dans les calculs pancréatiques d'origine bovine (10, 15, 33, 35). VERINE effectue une étude sur la structure concentrique et la texture lamellaire des calculs (55 - p 159, 160). Il note que sous l'effet d'un choc suffisamment fort ou d'une pression progressive, les calculs pancréatiques s'écaillent en montrant l'existence de couches concentriques successives. La méthode des lames minces, révèle la structure concentrique suivante : un noyau central est entouré d'une masse translucide, elle même entourée par une alternance assez régulière de strates claires et foncées. On constate parfois l'existence de noyaux secondaires qui provoquent l'apparition de strates non circulaires.

Il était intéressant de rechercher un éventuel substratum chimique à cette hétérogénéité mécanique (écaillures) et optique (strates). C'est dans ce but qu'est réalisé l'examen à la microsonde de CASTAING qui permet d'étudier la répartition topographique des métaux.

2.2.4.2) Principe de la méthode

L'étude de la répartition spatiale du calcium, du magnésium et du sodium se fait au moyen de très nombreux comptages et traversées, dont les résultats sont respectivement enregistrés soit sous

forme de diagrammes chiffrés, soit sous forme de graphiques.

2.2.4.3) Réalisation de l'étude

La manipulation porte sur une vingtaine de calculs provenant d'un cas recueilli à Lyon.

Les échantillons sont préparés de la manière suivante : après inclusion dans un bloc de résine durcissable à froid et polissage, on réalise un microcarottage. Le spécimen obtenu est métallisé sous vide au nickel. Sur cette surface ainsi préparée, est alors dirigé le faisceau électronique d'une microsonde de CASTAING type Cameca.

L'étude a été réalisée à l'Ecole des Mines de Saint-Etienne.

2.2.5) Analyses thermiques (42, 55 - p 155,156)

2.2.5.1) Intérêt

L'analyse thermique différentielle, complétée par l'analyse thermogravimétrique, permet de déterminer le pourcentage des différentes substances présentes dans une poudre. C'est donc un complément de l'analyse chimique puisqu'elles permettent de déterminer la concentration du carbonate et du phosphate de calcium des calculs pancréatiques, ainsi que leur teneur en matières organiques, dont le rôle d'initiateur ou de matrice de précipitation est soupçonné dans la plupart des lithiases (11).

Les analyses effectuées sur les zones centrale et périphérique des calculs permettent la mise en évi-

dence d'une éventuelle hétérogénéité de la composition, de la même façon que dans l'étude topographique à la microsonde de CASTAING.

2.2.5.2) Méthodes

2.2.5.2.1) Analyse thermique différentielle

L'analyse thermique différentielle consiste à mesurer la différence de température entre l'échantillon et une substance de référence soumise à la même loi d'échauffement, qui s'effectue en atmosphère contrôlée. Les transitions physiques ou les réactions chimiques consécutives à l'élévation de la température de l'échantillon, s'accompagnent en effet de phénomènes calorifiques, endo- ou exothermiques, et la température de l'échantillon s'écarte de la loi de chauffe imposée par le four. La différence de température est décelée à l'aide de deux thermo-couples montés en opposition ; l'enregistrement du signal électrique se faisant soit à l'aide d'un potentiomètre, soit par un système galvanométrique.

Les données fournies par l'ATD sont exploitées d'un point de vue qualitatif puisqu'elle permet l'identification d'un grand nombre de corps, d'après les phénomènes calorifiques observés pendant leur échauffement ou leur refroidissement. D'un point de vue quantitatif l'ATD offre, en principe, le moyen d'évaluer les chaleurs de transformation, en raison de la proportionnalité entre la surface des pics et la quantité de chaleur mise en jeu par la réaction.

2.2.5.2.2) La thermogravimétrie

La thermogravimétrie est une technique qui consiste à enregistrer les variations de masse d'un échantillon solide ou liquide en fonction de la température. Les enregistrements obtenus correspondent à des courbes en paliers décroissants en fonction d'une température croissante. Chaque palier, nommé palier utile, correspond à un intervalle de température dans lequel il n'y a pas décomposition de la substance chauffée. La lecture de la hauteur séparant les paliers permet de déterminer avec une grande précision (± 0,1 %) la concentration des substances constituant cet échantillon.

2.2.5.3) Réalisation des analyses

Les calculs proviennent de deux cas de lithiase recueillis au Danemark par VELLING. Les calculs, qui sont abondants, sont nettement stratifiés et leur surface extérieure lisse leur donne l'aspect d'une perle blanche.

Tous les calculs sont broyés finement à la main, dans un mortier en agate. Les examens sont pratiqués sur les poudres ainsi obtenues.

L'examen thermique différentiel a été réalisé avec le micro-analyseur BDL avec la sonde 6 µ ; la montée en température est de 300° C/h.

Lors de l'examen thermogravimétrique, les échantillons sont chauffés à la vitesse de 20° C/h, en atmosphère d'air.

2.3) Résultats

2.3.1) Composition chimique élémentaire (53, 55, 58 - p 149, 152)

Cette partie repose essentiellement sur les travaux de VERINE ; complétés par ceux de VELLING (51, 52). Les résultats des analyses quantitatives seront présentés en deux volets : d'abord la concentration des éléments majeurs, puis celle des éléments présents à l'état de traces. Toutes les données seront exprimées en pourcentage pondéral. (g/100 g).

2.3.1.1) Eléments majeurs

Le dosage des sept éléments majeurs fournit des résultats qui sont regroupés dans trois tableaux. Le tableau VII mentionne la composition détaillée de tous les cas étudiés, le tableau VIII la composition moyenne et le tableau IX la composition selon les pays d'origine.

L'examen et la comparaison de ces résultats appellent plusieurs remarques :

En premier lieu, on constate que la concentration de trois éléments est remarquablement stable : ce sont le carbone, le calcium et le sodium.

L'hydrogène semble moins abondant dans les cas danois.

Pour l'azote, l'ordre croissant est : danois, anglais, français.

Le phosphore et le magnésium semblent légèrement plus abondants dans les cas français.

TABLEAU VII : COMPOSITION ELEMENTAIRE DES CALCULS PANCREATIQUES

BOVINS (53)

ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES CALCULS	Ca (%)	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)	Na (%)	Mg (%)
CAS ANGLAIS							
1 (Reading)	40,72	13,37	0,61	0,47	0,31	0,16	0,06
2 (Reading)	38,13	13,54	0,96	0,47	0,36	0,15	0,10
3 (Reading)	40,40	13,01	0,54	0,55	0,32	0,15	0,10
CAS DANOIS							
1 (Holstedbro)	39,15	13,70	0,69	0,39	0,28	0,16	0,07
2 (Holstedbro)	40,33	13,72	0,59	0,42	0,39	0,17	0,09
3 (Randers)	40,29	12,99	0,47	0,53	0,33	0,16	0,09
CAS FRANCAIS							
1 (Caen)	39,70	13,75	0,70	0,71	0,33	0,15	0,12
2 (Tours)	40,56	13,19	0,70	0,37	0,36	0,15	0,10
3 (Lyon)	39,22	13,64	0,70	0,57	0,53	0,16	0,17
4 (Lyon) a)	39,94	12,90	0,64	0,51	0,47	0,15	0,10
4 (Lyon) b)	39,41	13,47	0,63	0,54	0,49	0,14	0,11
5 (Lyon) c)	41,05	14,05	0,70	0,64	0,32	0,16	0,27
5 (Lyon) d)	36,57	14,00	0,81	0,78	0,32	0,16	0,36
MOYENNES	39,651	13,487	0,672	0,534	0,370	0,155	0,134

a) Calculs les plus gros du cas 4
b) calculs les plus petits du cas 4
c) calculs à surface lisse
d) calculs à surface rugueuse, mûriforme.

TABLEAU VIII : COMPOSITION ELEMENTAIRE MOYENNE DES CALCULS PANCREATIQUES BOVINS (55)

ELEMENTS	Moyennes (± ESM) (%)
CALCIUM.....	39,651 ± 0,337
CARBONE.....	13,487 ± 0,104
HYDROGENE.....	0,672 ± 0,033
AZOTE.....	0,535 ± 0,033
PHOSPHORE.....	0,370 ± 0,020
SODIUM.....	0,155 ± 0,002
MAGNESIUM.....	0,134 ± 0,052

TABLEAU IX : COMPOSITION ELEMENTAIRE MOYENNE DES CALCULS PANCREATIQUES BOVINS SELON LES PAYS D'ORIGINE (55)

ELEMENTS	MOYENNES (%)		
	CAS ANGLAIS	CAS DANOIS	CAS FRANCAIS
CALCIUM.....	39,75	39,92	39,49
CARBONE.....	13,306	13,470	13,571
HYDROGENE.....	0,703	0,583	0,697
AZOTE.....	0,496	0,446	0,588
PHOSPHORE.....	0,330	0,333	0,402
SODIUM.....	0,153	0,163	0,153
MAGNESIUM.....	0,086	0,083	0,175

La seule différence de concentration importante liée à l'origine géographique concerne le magnésium.

Un examen plus approfondi de ces dosages selon la méthode de BENZECRI (55 - p 151) ne montre pas de différence de composition selon le pays d'origine. Cette analyse montre en outre une opposition entre le magnésium et le phosphore qui n'a pas été expliquée.

Par comparaison des résultats de VERINE avec ceux des autres auteurs (cf. Chapitre I) on constate que les valeurs sont tout à fait similaires, si ce n'est à propos du carbone pour lequel la concentration proposée par VERINE est légèrement supérieure.

La mise en évidence d'hydrogène associée à celle d'azote permet la confirmation de l'existence de protéines dans la partie organique des calculs.

En outre, VERINE est le seul auteur à doser le sodium pour lequel il obtient un pourcentage de 0,15.

2.3.1.2) Eléments traces

Le tableau X mentionne le dosage des éléments présents à l'état de traces. Ce dosage porte sur 18 éléments.

Il est à remarquer que le phosphore, le magnésium et le sodium, dosés également parmi les éléments dits majeurs, ont des concentrations équivalentes dans les deux séries d'analyses.

Auparavant, plusieurs auteurs avaient mentionné la présence d'éléments chimiques en très faible concentration. BARONTI (6) fut le seul à effectuer une analyse quantitative; il dose le strontium, le silicium et le cuivre pour lesquels il trouve un pourcentage de 1,50. Il est difficile de comparer ces

TABLEAU X : ELEMENTS PRESENTS A L'ETAT DE TRACES (53)

CONCENTRATIONS	ELEMENTS
4.10^{-3}	P
2.10^{-3}	Mg
$1,7.10^{-3}$	Na
7.10^{-4}	K
5.10^{-4}	Si
2.10^{-4}	Zn, Sr
1.10^{-4}	Ba
1.10^{-5}	Co, Cr, Cu, Mo, Ni, Pb, Rb, V
1.10^{-6}	Fe, Mn

résultats à ceux de VERINE.

D'un point de vue essentiellement qualitatif SCHEUNERT-BERGHOLZ (48) et NESENI (40) trouvent du fer ainsi que ADAMASTEANU (1) qui met également en évidence du cobalt.

2.3.1.3) Discussion

Si la fréquence d'apparition de la lithiase pancréatique bovine semble varier en fonction de certains facteurs (55 - p 104 - 123) tels que l'origine géographique, la race, le sexe ou l'âge des animaux, il n'en est pas de même pour la composition chimique.

Les travaux effectués dans ce sens sont peu nombreux.

Lors du dosage des éléments majeurs, VERINE ne met en évidence aucune différence importante de nature géographique (cf. Tableau IX).

En outre, VELLING (52) observe des variations dans les concentrations ; d'après cet auteur les pourcentages du phosphate et du magnésium sont 0,85 et 0,13 chez les bovins femelles et 1,31 et 0,10 chez les bovins mâles. Il existe donc une différence de concentration liée au sexe surtout pour le phosphate.

Les résultats du dosage des éléments majeurs permet de conclure à la présence d'une quantité importante de carbonate de calcium dans les calculs pancréatiques bovins. Ce fait montre toute l'importance des travaux susceptibles d'expliquer les mécanismes de la précipitation du carbonate de calcium dans le suc pancréatique (19, 39).

2.3.2) Forme cristalline du carbonate de calcium (13, 43, 55 - p 157,158)

Nous savons la part importante prise par le carbonate de calcium dans la constitution des calculs pancréatiques bovins. Cette substance peut se présenter à l'état cristallin sous trois formes différentes : la calcite, l'aragonite et la vatérite. Ces différentes formes cristallines ne prenant pas naissance dans les mêmes conditions physico-chimiques et ne présentant pas la même solubilité, il était indispensable de déterminer la(ou les) forme(s) présente(s) dans les calculs pancréatiques.

Une telle étude ébauchée sur les calculs humains par LAGERGREN (32) comme nous le verrons ultérieurement (cf Chapitre troisième), n'avait jamais été effectuée sur des calculs bovins jusqu'aux travaux de VERINE (43, 55).

2.3.2.1) Résultats

Les diagrammes obtenus sur 20 calculs sont d'une uniformité remarquable.

Le tableau XI compare les distances réticulaires observées à celles de la calcite.

Tous les diagrammes prouvent la présence exclusive de carbonate de calcium. Aucun autre corps n'est mis en évidence. Ceci s'explique par la composition chimique des échantillons : on sait en effet qu'il faut 3 à 5 % de substance cristallisée pour pouvoir la détecter et l'identifier dans un mélange binaire de corps cristallins. (55 - p 157).

Le tableau XI permet de constater la similitude des valeurs mesurées et des valeurs témoins. Ceci prouve que le carbonate de calcium est présent exclusivement sous forme de calcite, tous les calculs analysés donnant des résultats du même ordre.

TABLEAU V : RAIES SPECTRALES MESURÉES ET DISTANCES DU DIAGRAMME TÉMOIN (55)

dhkl mesurés en A°	dhkl ASTM en A°	dhkl mesurés en A°	dhkl ASTM en A°
3,86	3,860	I,54	I,525
3,05	3,035	I,49	I,473
2,86	2,845	I,45	I,440
2,53	2,495	I,36	I,356
2,3I	2,285	I,35	I,339
2,II	2,095	I,3I	I,297
I,94	I,927	I,25	I,247
I,89	I,875	I,24	I,235
I,63	I,626	I,I9	I,I795
I,6I	I,604	I,I6	I,I538

En outre, ces résultats mettent en évidence l'homogénéité des calculs. En effet, les analyses effectuées sur des échantillons choisis pour rechercher l'éventuelle influence de la durée de conservation (2, 9 et 18 mois), la nature du type de calculs (lisse ou mûriforme) et la situation des couches concentriques (surface ou noyau) aboutissent toutes au même résultat. On peut donc affirmer que la composition des calculs n'est liée ni au type de surface ni à la situation en profondeur.

L'état cristallin du carbonate de calcium est confirmé par l'examen de lames minces en lumière polarisée (55 - p 158). Deux calculs réduits à l'état de lames minces présentent le phénomène d'extinction de la lumière polarisée, sans netteté parfaite. Le carbonate présent est donc mal ou incomplétement cristallisé ; l'arrangement des cristallites pouvant n'être pas parfaitement régulier.

En 1971, GRÜNBERG fait une communication personnelle à VERINE dans laquelle il indique avoir mis en évidence de l'aragonite à très faible concentration. Aucune autre publication ne confirme ce dernier point, en pathologie animale.

2.3.2.2) Discussion

Dans les calculs pancréatiques bovins, le carbonate de calcium semble se présenter exclusivement sous forme de calcite. Des trois formes cristallines du carbonate de calcium, la calcite est celle qui possède la plus faible solubilité et la plus grande stabilité (9,61). Ces propriétés pourraient avoir un intérêt dans l'approche pathogènique et thérapeutique de cette lithiase (9).

2.3.3) Composition isotopique du carbonate et du phosphate (37)

En apportant des renseignements sur les atomes de carbone et d'oxygène du carbonate et sur les atomes d'oxygène du phosphate, l'analyse isotopique a pour but de préciser l'influence de certains facteurs étio-pathogèniques.

Nous présenterons ici les résultats obtenus lors de l'étude effectuée par LONGINELLI et VERINE (37).

2.3.3.1) Résultats

Les travaux sont effectués sur des calculs provenant de sept cas de lithiase. Le tableau XII regroupe les valeurs obtenues en fonction du pays d'origine.

Pour le carbonate, sont effectuées neuf mesures sur chaque cas de lithiase. Nous mentionnons dans le tableau la moyenne des résultats ainsi que l'erreur-standard de la moyenne.

Pour le phosphate, une seule mesure par cas a pu être réalisée.

Dans ce tableau, figure, à titre comparatif, la composition isotopique de l'oxygène de l'eau de pluie de chaque pays. Les valeurs de cette composition sont fournies par la littérature (16).

2.3.3.2) Interprétation

2.3.3.2.1) Composition isotopique du carbone

TABLEAU XII : COMPOSITION ISOTOPIQUE DU CARBONATE ET DU PHOSPHATE (‰)

CAS	CO_3^{2-}		PO_4^{3-}	eau de pluie
	δO^{18} m ± ESM	δC^{13} m ± ESM	δO^{18} m	δO^{18} m ± ESM
FRANCE.....	23,00 ± 0,01	-15,10 ± 0,03	15,9	- 7,0 ± 0,5
ANGLETERRE..	22,02 ± 0,03	-15,15 ± 0,02	14,7	- 8,0 ± 0,5
DANEMARK 1..	21,96 ± 0,01	-15,28 ± 0,004	14,3	- 9,0 ± 0,5
DANEMARK 2..	21,80 ± 0,02	-15,13 ± 0,02	14,3	- 9,0 ± 0,5
DANEMARK 3..	21,38 ± 0,02	-15,17 ± 0,05	13,8	- 9,0 ± 0,5
FINLANDE 1..	16,51 ± 0,01	-15,31 ± 0,02	9,5	-12,5 ± 1,0
FINLANDE 2..	16,78 ± 0,01	-15,06 ± 0,003	10,0	-12,5 ± 1,0

La composition isotopique du carbone du carbonate de calcium est tout à fait similaire pour tous les échantillons. La composition isotopique du carbone des aliments n'étant pas connue, il est impossible d'émettre des hypothèses dans ce sens.

La composition isotopique du carbone montre cependant une très faible variabilité qui indique la constance des conditions de précipitation des calculs.

2.3.3.2.2) Composition isotopique de l'oxygène

La composition isotopique de l'oxygène du carbone est quasiment constante pour tous les calculs d'un échantillon , ce qui se traduit par une variabilité très faible à l'intérieur d'un même cas.

Par contre, cette composition varie de manière significative selon le pays d'origine du cas, donc d'un cas à l'autre. Il en est de même pour la composition isotopique de l'oxygène du phosphate.

On remarque que la variation décroissante de la composition isotopique de l'oxygène des calculs va dans le même sens que celle de l'oxygène de l'eau de pluie.

Il faut noter en outre que les différences géographiques montrent une relation frappante avec la latitude.

2.3.3.3) Discussion

La faiblesse des variations de la composition isotopique de l'oxygène du carbonate et du phosphate, malgré la grande variabilité de la taille des échantillons utilisés, prouve la constance des conditions physico- chimiques durant la précipitation des calculs. Il faut savoir qu'il n'en est pas de même, en particulier pour la lithiase biliaire, dans laquelle les conditions varient au cours de la lithogénèse (49).

Les différences géographiques semblent liées aux modifications de la composition isotopique de l'oxygène de l'eau de pluie selon les régions. La composition isotopique de l'oxygène des calculs pancréatiques reflèterait donc celle de l'eau se trouvant dans l'environnement des animaux, celle-ci étant probablement très proche de celle de l'eau de pluie.

En effet, seules la température et la composition isotopique de l'eau d'une solution interviennent

dans la composition isotopique finale du carbonate de calcium. La température de précipitation étant relativement constante, puisque le bovin est un homéotherme, on peut penser que les variations de la composition isotopique des liquides de l'organisme, elles-mêmes sous la dépendance de celles de l'eau du biotope de l'animal, sont responsables des variations de la composition isotopique de l'oxygène du carbonate des calculs pancréatiques.

Il est important de remarquer, dans le cadre de la pathologie comparée, qu'un tel modèle d'investigation ne peut être appliqué à l'étude des calculs humains.

L'origine des aliments et des boissons de l'homme, surtout à notre époque, est trop variable dans le temps pour qu'une semblable étude puisse être envisagée.

2.3.4) Topographie chimique des calculs (58, 55 - p 161)

Les lames minces soumises au balayage à la microsonde de CASTAING fournissent des résultats qui confirment certaines caractéristiques déjà connues des calculs pancréatiques bovins et apportent de nouvelles précisions.

Nous présentons ici les résultats obtenus par VERINE et DAVOINE.

2.3.4.1) Résultats

2.3.4.1.1) Calcium

Le calcium, qui, sous forme de calcite, constitue la presque

totalité des calculs, est remarquablement homogène dans sa répartition spatiale, à l'exception de quelques points où sa concentration augmente de quelques fractions de pourcent. Ces points, qui ont un diamètre de 10 microns environ, ne correspondent à aucun repère spécial, en particulier ni aux strates, ni aux germes latéraux.

2.3.4.1.2) Magnésium

En accord avec les résultats de l'analyse chimique élémentaire, l'analyse topographique met en évidence du magnésium à une très faible cencentration. Il ne se rencontre qu'en quelques points bien localisés à des concentrations de l'ordre de quelques fractions de pourcent. Ces points, d'un diamètre de 10 microns environ, sont distincts des strates et des nuclei.

2.3.4.2) Discussion

L'hétérogénéité des calculs, observée sur les lames minces en lumière normale, n'a pas de traduction chimique, du moins telle que la met en évidence l'étude à la microsonde de CASTAING. Le carbonate de calcium est réparti d'une manière homogène, ce qui ne peut donc expliquer la présence des strates. Il faut admettre que les formations concentriques sont constituées de substances non étudiées jusqu'ici.

Bien qu'une étude topographique n'ait jamais été effectuée sur les autres types de lithiases, on s'accorde à admettre, pour celles-ci, la présence d'un nucleus ou germe préalable (55 - p 41). Ce nucleus serait la cause de la précipitation de la substance responsable : ce phénomène est celui de la nucléation.

L'homogénéité dans la répartition du carbonate de calcium des calculs pancréatiques, en permettant d'éliminer l'hypothèse de la présence d'un nucleus, constitue un caractère différentiel de la lithiase pancréatique bovine par rapport aux autres types de lithiases.

2.3.5) Présence de matières organiques et détermination de la concentration du carbonate de calcium (7, 42, 55 - p 155, 156)

Les travaux exposés dans les chapitres précédents permettent d'affirmer l'existence d'une concentration importante de carbonate de calcium dans les calculs. L'analyse thermique précise la concentration de cette substance ainsi que celle d'autres composants.

Nous présenterons dans ce chapitre les résultats obtenus par PERINET et Coll. (42) sur les calculs pancréatiques bovins et par BERENYI (7) sur un calcul pancréatique porcin.

2.3.5.1) Analyse thermique différentielle

L'analyse thermique différentielle permet d'estimer la concentration des substances par l'interprétation des diagrammes obtenus ; elle constitue surtout une méthode d'analyse qualitative.

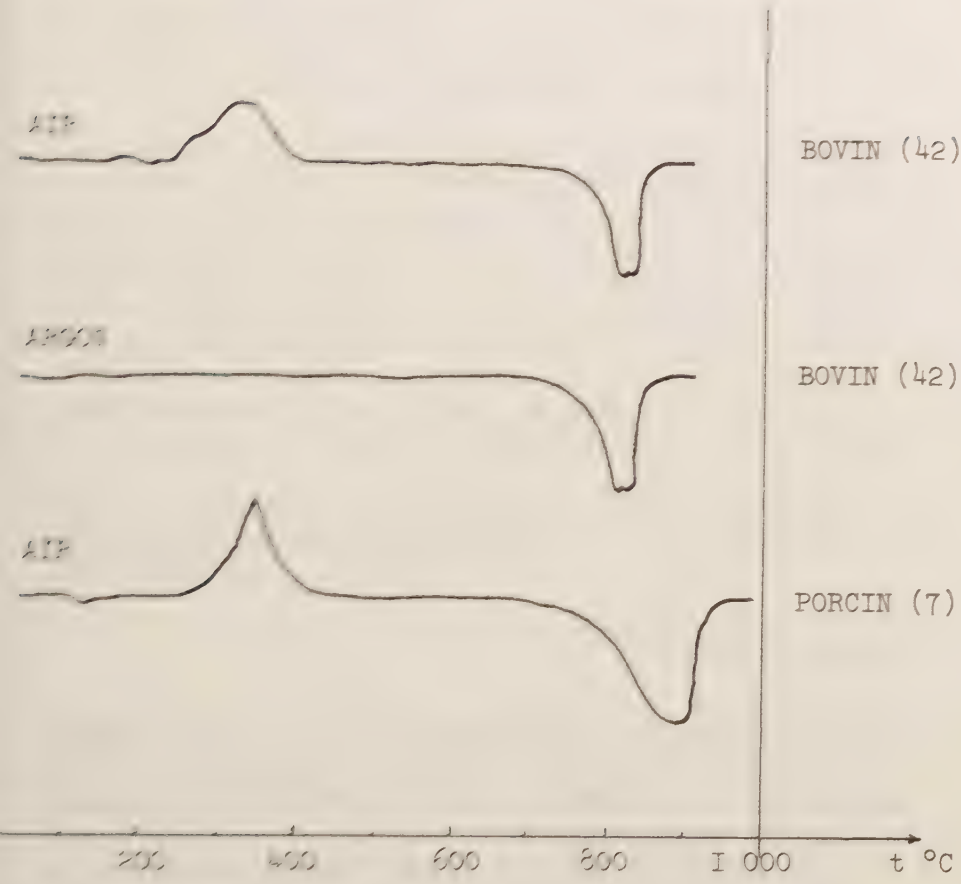
Les résultats de l'analyse thermique différentielle sont exposés sur la figure I.

2.3.5.1.1) Calculs bovins

Les courbes

FIGURE 1

ANALYSE THERMIQUE DIFFERENTIELLE



obtenues diffèrent d'une façon importante selon que l'on chauffe en présence d'air ou d'argon.

Sous balayage d'air, on obtient deux pics.

Le premier pic observé à 330° C est exothermique ; il correspond à un phénomène de combustion qui signifie la présence de matières organiques.

Le deuxième pic est un accident endothermique qui se produit à 820° C : il correspond à la destruction de la calcite. Cet accident présente à sa base un léger élargissement qui peut être expliqué de deux façons différentes. La première hypothèse est celle de la déshydratation de phosphate tricalcique hydraté, la deuxième étant la présence d'aragonite. D'après l'étude des résidus à l'issue de l'analyse thermogravimétrique (vide infra), on peut donc affirmer la présence de phosphate tricalcique dans les calculs.

Sous balayage d'argon, on obtient seulement l'accident endothermique à 820° C ; l'interprétation est identique.

2.3.5.1.2) Calcul porcin

En 1968, BERENYI (7) publie des résultats concernant ses travaux sur l'analyse thermique de calculs urinaires humains. Il s'intéresse non seulement à la détection des oxalates, du calcium et des phosphates de calcium et de magnésium mais aussi à celle du carbonate de calcium.

En outre, il analyse un calcul pancréatique provenant d'un porc âgé de deux ans.

La courbe qu'il obtient se trouve sur la figure I.

On note la présence d'un pic exothermique à 350° C et un pic endothermique à 850° C. L'allure de la courbe est très voisine de celle obtenue par PERINET (42), avec un léger déplacement du pic endothermique vers les températures plus élevées.

Les résultats des deux auteurs sont identiques : la présence du pic exothermique à 330 - 350° C signe l'existence de matières organiques, le pic endothermique correspondant, lui, à l'existence de calcite et de phosphate.

2.3.5.2) Analyse thermo-gravimétrique

L'analyse thermo-gravimétrique permet de déterminer les concentrations d'une manière très précise. Les résultats des analyses thermo-gravimétriques effectuées par PERINET (42) et par BERENYI (7) sont exposés sur la figure 2.

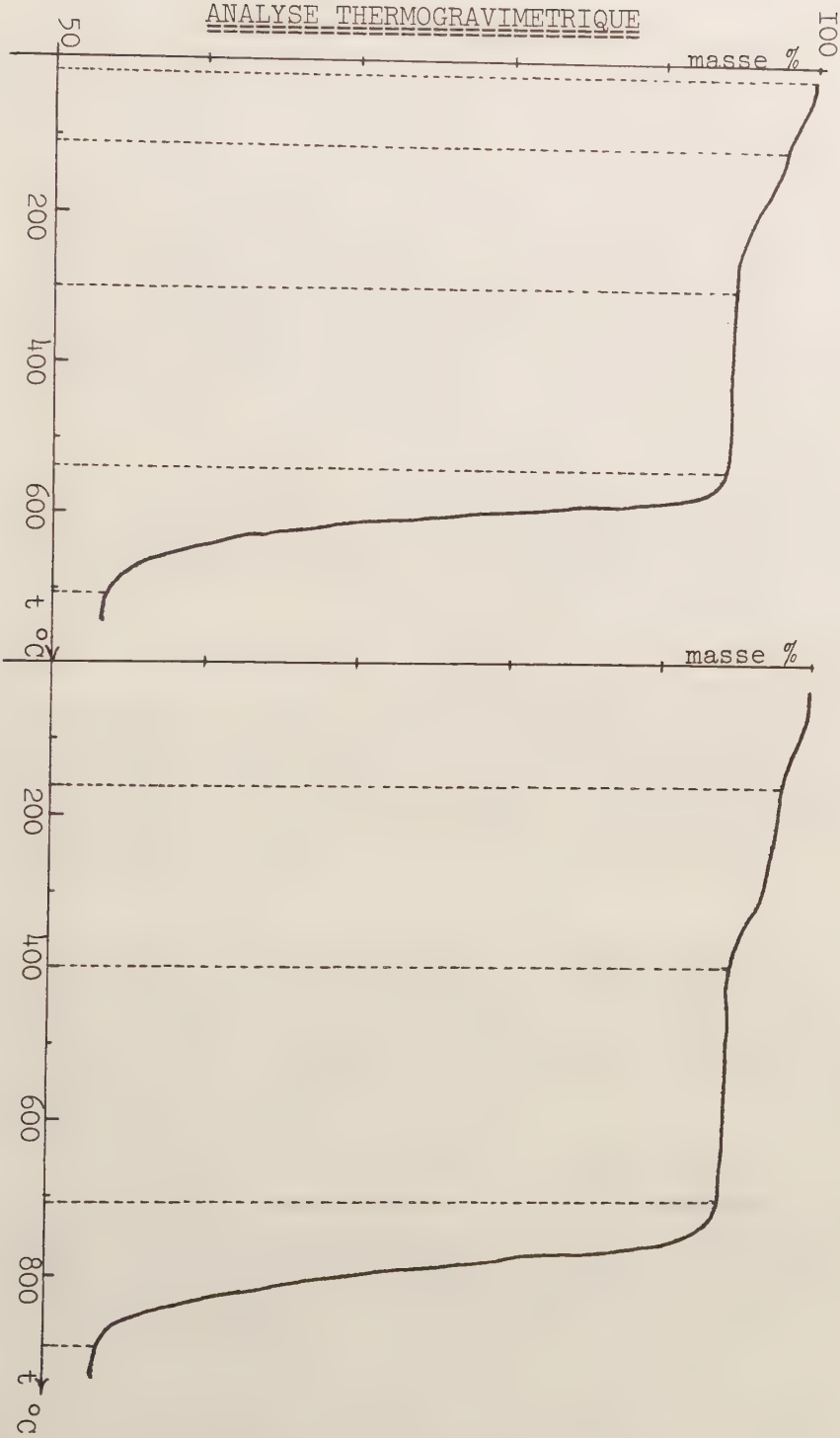
2.3.5.2.1) Calculs bovins

La courbe traduit la perte d'eau d'adsorption de 25 à 115° C, la destruction des matières organiques entre 115 et 300° C, le dégagement de CO_2 et la perte d'eau entre 530 et 700° C.

En fin d'expérience PERINET (42) obtient un résidu solide qui contient de l'oxyde de calcium et du phosphate de calcium identifié qualitativement grâce au réactif molybdique.

FIGURE 2

ANALYSE THERMOGRAVIMETRIQUE



BOVIN (42)

PORCIN (7)

2.3.5.2.2) Calcul Porcin

La courbe obtenue par BERENYI (7) présente les mêmes accidents avec un déplacement vers les températures plus élevées. La perte d'eau d'adsortion a lieu entre 90 et I70° C, la destruction des matières organiques entre I70 et 400° C et le dégagement de CO_2 accompagné de la perte d'eau entre 700 et 900° C.

Par interprétation des diagrammes, on aboutit aux valeurs quantitatives rapportées au poids sec. Ces valeurs figurent dans le tableau XIII.

2.3.5.3) Discussion

Les résultats obtenus par les deux auteurs sont sensiblement identiques. Il faut pourtant remarquer que BERENYI (7) est le seul auteur à citer un cas de lithiase pancréatique porcine. La lithiase pancréatique est en effet très rare dans les espèces autres que l'espèce bovine (55 - p 49 - 52).

Les analyses thermiques sont effectuées sur des poudres obtenues à partir de fragments prélevés aussi bien dans le centre que dans la périphérie des calculs. Aucun écart des résultats n'est signalé, ce qui confirme l'homogénéité de la composition chimique des calculs pancréatiques bovins.

La calcite, correspond à la quasi totalité (96,3 %) du calcium déterminé lors de l'analyse chimique élémentaire. Le calcul nous donne en effet une concentration de 38,5 % pour le calcium, alors que la concentration effectivement observée est de 39,6 % (cf tableau VIII).

TABLEAU XIII : COMPOSITION DE CALCULS PANCREATIQUES BOVINS D'APRES PERINET (42) ET D'UN CALCUL PANCREATIQUE PORCIN D'APRES BERENYI (7)

SUBSTANCES (%)	BOVINS (42)			PORCIN (7)
	Cas I	Cas 2	Moyenne	I seul cas
$CaCO_3$ (Calcite)...	94,9	96,I	95,5	93,6
$Ca_3(PO_4)_2$.....	I,7	I,3	I,5	-
Mat. Organiques....	3,4	2,6	3,0	4,2
Eau	-	-	-	I,0

: non recherché.

La concentration en phosphate tricalcique correspond à la fois au reste du calcium et au phosphore, dont la concentration est 0,37 % (cf Tableau VIII).

La concentration en matières organiques ne correspond pas exactement à l'azote précédemment dosé. En effet le produit de la concentration de cet élément par le "coefficient protéique" de 6,25 donne une valeur (3,34 %) supérieure à la valeur observée (3,0 %). Des substances autres que les protéines contiendraient donc de l'azote.

CHAPITRE III

PATHOLOGIE COMPAREE

3.1) Introduction

L'espèce bovine semble être la seule espèce animale chez laquelle on rencontre fréquemment la lithiase pancréatique : en effet, la littérature ne fait mention que d'un cas chez le cheval, ce cas n'ayant d'ailleurs jamais été confirmé par des recherches systématiques effectuées en France et au Danemark, un cas chez le chien et un cas chez le chat à propos desquels les données sont très limitées (55 - p 51, 52) ; seul BERENYI affirme de manière précise la présence d'un calcul de carbonate de calcium dans le pancréas d'un porc (7).

En outre la lithiase pancréatique existe chez l'homme chez lequel elle constitue l'une des lésions de la Pancréatite Chronique Calcifiante.

Par conséquent, ce chapitre de pathologie comparée traitera essentiellement des lithiases bovine et humaine.

La lithiase pancréatique de l'Homme ou Pancréatite Chronique Calcifiante semble moins fréquente que la lithiase bovine : 1 cas sur 3 000 à 10 000 autopsies (14, 47) contre 1 cas sur 1 660 bovins lorsque l'on tient compte de tous les documents publiés (1, 15, 31, 33, 46, 64, 55 - p 219).

Sa répartition géographique est liée aux causes identifiées jusqu'ici : malnutrition protéique (Inde, Brésil),

hyperalimentation protéique et lipidique et surtout alcoolisme (pays d'Europe et d'Amérique du Nord) (47).

Des différences existent entre les lithiases humaine et bovine sur les plans anatomique, épidémiologique et clinique (13, 44, 55 - p 222, 223). Notre but est de rechercher d'éventuelles similitudes au plan de la composition chimique des calculs. Dans l'historique, nous montrerons que les travaux effectués au XIXème ne fournissent que des résultats très dissemblables et que les travaux récents font rarement état de recherches détaillées, en particulier de dosages quantitatifs sur les calculs humains.

3.2) Historique

A la fin du XIXème et au début du XXème sont effectuées de nombreuses analyses chimiques des calculs humains. Ces travaux sont relatés dans la monographie de LAZARUS en 1904 (34) et l'article de SCHEUNERT et BERGHOLZ en 1907 (48). Dans ces deux publications sont mentionnés des auteurs qui peuvent être scindés en deux groupes ; certains accordent la plus grande importance aux substances inorganiques en particulier le carbonate et le phosphate de calcium : c'est le cas de HANSEMANN et VERFASSER, BAILLIE, FREYAN, COLLARD de MARTIGNY, HENRY et MINNICH ; d'autres trouvent une majorité de substances organiques : ce sont entre autres VIRCHOW, LEHMANN, MÜLLER et BALDONI qui est l'un des rares auteurs à fournir des résultats quantitatifs.

Plus récemment des auteurs, très peu nombreux, étudient la composition chimique des calculs humains grâce à des techniques modernes. C'est sur la base de leurs résultats que nous tenterons d'établir une comparaison des caractères chimiques des lithiases humaine et bovine.

Nous présenterons les connaissances disponibles sur les calculs humains selon le plan utilisé pour les calculs bovins, à l'exception de l'étude isotopique qui n'a pas été effectuée pour les raisons susmentionnées. Ce chapitre exposera essentiellement les résultats, les techniques d'analyse étant comparables à celles décrites dans le chapitre deuxième.

Nous aborderons successivement, la composition chimique, la forme cristalline du carbonate de calcium, la topographie chimique et la quantification des différentes substances identifiées.

La comparaison avec les calculs bovins sera conduite à l'occasion de chaque paragraphe.

3.3) Composition chimique

Ce paragraphe traitera des travaux de VERINE en France et de TAKAHASHI au Japon.

3.3.1) Composition chimique élémentaire (55 - p 225)

VERINE publie en 1975 l'analyse chimique élémentaire de calculs provenant de quatre cas humains.

Les résultats de l'analyse sont mentionnés dans le tableau XII. Ils sont comparés aux résultats obtenus précédemment pour les calculs bovins.

Ce tableau permet de conclure à une quasi-identité des calculs pancréatiques, qu'ils proviennent de l'homme ou du boeuf.

3.3.2) Travaux de TAKAHASHI (50)

TAKAHASHI travaille sur les calculs obtenus chirurgicalement chez quatorze patients au Centre Hospitalier Universitaire de Tohoku. Après exérèse, les calculs sont conservés à température du laboratoire. L'analyse est effectuée sur de la poudre de calculs au moyen d'un spectrophotomètre à infrarouge.

Il constate que le principal constituant de 13 des 14 cas est le carbonate de calcium. Le calcul restant est constitué essentiellement de phosphate de calcium.

TABLEAU XIV : COMPOSITION ELEMENTAIRE DES CALCULS PANCREATIQUES HUMAINS ET BOVINS D'APRES VERINE (56)

ELEMENTS	MOYENNES	
	Calculs humains a)	Calculs bovins b)
CALCIUM...	38,98	39,65
CARBONE...	I3,72	I3,49
HYDROGENE.	0,479	0,672
AZOTE.....	0,564	0,534
PHOSPHORE.	< 0,4	0,370
SODIUM....	0,533	0,I55
MAGNESIUM.	< 0,I5	0,I34

a) : 4 calculs.
b) : I3 calculs.

Une remarque de l'auteur est intéressante : il note en effet que les 13 calculs constitués essentiellement de carbonate de calcium proviennent du canal pancréatique tandis que celui composé de phosphate de calcium est récolté dans la queue du pancréas sans qu'une relation avec ce même canal n'ait été mise en évidence : il s'agissait donc probablement d'une calcification parenchymateuse.

3.3.3) Discussion

Pour VERINE les calculs humains sont identiques, sur le plan de la chimie élémentaire, aux calculs bovins : ils sont essentiellement constitués de carbonate de calcium.

TAKAHASHI (50) apporte une nuance avec la découverte d'un calcul formé de phosphate de calcium.

En outre on relève, chez l'homme, la présence dans les conduits pancréatiques de bouchons protéiques non calcifiés (47) dont l'existence n'a pas encore été signalée chez les bovins (44). Cette différence anatomopathologique entre les deux types de lithiases n'a pas encore fait l'objet de recherches précises.

3.4) Forme cristalline du carbonate de calcium

Plusieurs auteurs s'intéressent à la forme cristalline du carbonate de calcium, qui semble être la substance prépondérante des calculs pancréatiques humains.

Ces travaux effectués par LAGERGREN en 1962 (32), MALLET-GUY et coll. en 1969 (38), DONG et coll. en 1972 (18) et ARNAUD et coll. en 1980 (3) seront cités par ordre chronologique.

3.4.1) Travaux de LAGERGREN (32)

Dans le cadre d'une étude sur l'état cristallin du carbonate de calcium de l'organisme, au cours de laquelle il étudie des calculs biliaires et urinaires, LAGERGREN effectue une analyse radiocristallographique de 37 concrétions pancréatiques. Ces concrétions sont de deux types ; ce sont d'une part 27 cas de calcifications pancréatiques diffuses et d'autre part 10 cas de lithiase canalaire classique. Parmi les cas de calcification diffuse, un certain nombre sont localisés dans des zones de nécrose graisseuse.

Les résultats qu'il obtient figurent dans le tableau XV. Parmi les 10 calculs, 6 sont entièrement constitués de calcite, 3 associent plusieurs formes cristallines du carbonate de calcium, et un associe de la calcite à du phosphate de calcium.

Les 27 calcifications pancréatiques se répartissent d'une façon beaucoup plus régulière avec une plus grande fréquence du phosphate de calcium (12 fois sur 27). L'auteur fait remarquer que les concrétions constituées en majorité ou intégralement de phosphate de calcium proviennent de zones de nécrose graisseuse.

LAGERGREN, qui signale que 30 cas sont principalement ou entièrement formés de carbonate de calcium, considère néanmoins qu'il existe deux processus pathogèniques distincts donnant naissance, l'un aux calculs, l'autre aux calcifications pancréatiques. Cette hypothèse est en accord avec l'affirmation de TAKAHASHI (50), citée précédemment.

3.4.2) Travaux de MALLET-GUY et coll. (38)

Les auteurs travaillent sur des calculs obtenus chirurgicalement. Les échantillons

TABLEAU XV : SUBSTANCES CRISTALLINES DES FORMATIONS PANCREATIQUES PATHOLOGIQUES HUMAINES D'APRES LAGERGREN (32)

SUBSTANCES	NOMBRE DE CAS	
	Calculs pancréatiques	Calcifications pancréatiques
Calcite.....	6	3
Vatérite + Aragonite.....	I	2
Calcite + Vatérite.....	2	8
Calcite + Vatérite + Aragonite.	-	2
Calcite + Apatite.....	I	6
Apatite.....	-	6
TOTAL.....	IO	27

sont conservés à sec et broyés au moment de leur utilisation.

Les études portent sur 5 calculs :

Le tableau XVI compare les distances réticulaires du diagramme de référence à celles des observations.

Ces résultats appellent plusieurs remarques. Tous les calculs présentent le même type de diagramme, en particulier les deux échantillons provenant du même cas. Ces deux calculs sont, d'après les auteurs les mieux cristallisés.

On constate la présence prédominante de carbonate de calcium sous forme de calcite. Cependant, à côté de la calcite, tous les calculs examinés présentent au moins un deuxième composé dont les raies sont plus ou moins nombreuses selon les cas : les distances réticulaires de ce composé figurent dans le tableau XVI. Ce composé n'a pas été identifié. On peut cependant indiquer qu'il ne s'agit pas de l'un des corps suivants : carbonate de magnésium, phosphate de calcium, phosphate de magnésium, oxalate de calcium ou oxalate de magnésium.

En somme, MALLET-GUY (38) retrouve chez l'homme l'unicité cristallographique observée précédemment chez les bovins (43). Cette similitude est illustrée par les diagrammes de diffraction de la figure 3.

3.4.3) Travaux de DONG et Coll. (18)

Les auteurs pratiquent l'étude radio-cristallographique de calculs pancréatiques

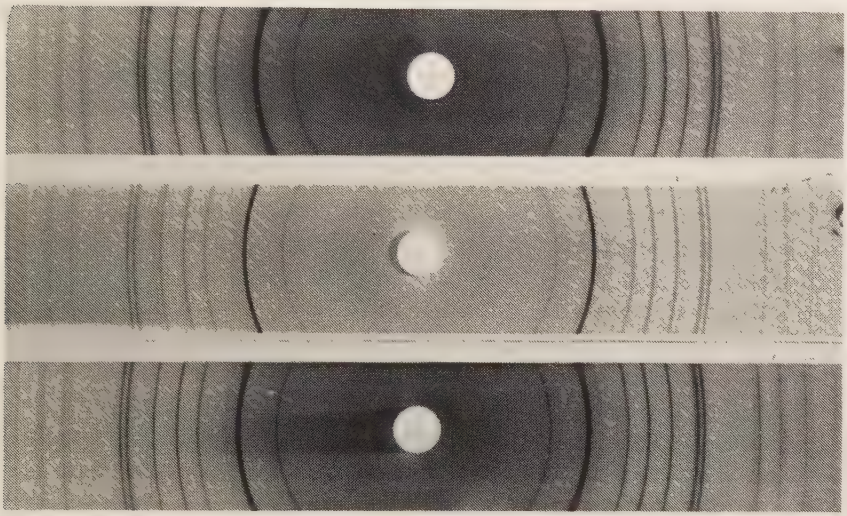
TABLEAU XVI : DISTANCES RETICULAIRES MESUREES ET DISTANCES DU DIAGRAMME-TEMOIN (FICHE ASTM n° 5-0586) CALCULS HUMAINS (38)

dhkl ASTM en A°	dhkl mesurés en A°					
	CAS I	CAS 2	CAS 3			CAS 4
			Calcul I	Calcul II		
3,86	3,83	3,83	3,83	3,83		3,84
3,035	3,02	3,02	3,02	3,0I5		3,02
2,845	2,83	2,83	2,83	2,84		2,82
2,495	2,485	2,48	2,49	2,48		2,48
2,285	2,27	2,28	2,27	2,27		2,27
2,095	2,09	2,09	2,08	2,09		2,09
I,927	I,92	I,92	I,92	I,92		I,92
I,9I3	I,905	I,9I	I,90	I,90		I,90
I,875	I,868	I,872	I,870	I,864		I,866
I,626	I,622	I,62I	I,620	I,622		I,6I9
I,604	I,60I	I,60I	I,600	I,599		I,609
I,587	I,584	I,584	I,584	I,584		I,58I
	3,35	3,35	3,35	3,35		3,35
a)	2,35		2,35			
	2,02		2,02			

a) raies n'appartenant pas à la calcite.

FIGURE 3

DIAGRAMMES DE DIFFRACTION DES RAYONS X



De Haut en bas :

- calcul pancréatique bovin,
- calcite pure,
- calcul pancréatique humain.

prélevés au cours d'interventions chirurgicales.

Ils ne mettent en évidence, quel que soit l'aspect des calculs utilisés, que les raies de la calcite.

3.4.4) Travaux de ARNAUD et Coll. (3)

Les auteurs utilisent des échantillons provenant de 14 cas. Les diagrammes obtenus révèlent la présence de différentes structures cristallines.

Les résultats montrent que, dans 10 cas, la composante minérale exclusive du calcul pancréatique est la calcite, dans un cas il s'agit d'une association de calcite et de vatérite dans les proportions respectives de 85 % et 15 % du matériel minéral, dans un cas il s'agit d'une association de calcite et d'aragonite dans les mêmes proportions que précédemment. Dans deux cas enfin, aucun corps cristallin n'est mis en évidence. Il s'agirait donc là de "calculs non calcifiés" ou "calculs protéiques" tels que les admettent certains auteurs de pathologie humaine (47).

3.4.5) Discussion

Les auteurs obtiennent des résultats quelque peu divergents.

Deux d'entre eux mettent en évidence du carbonate de calcium sous forme de vatérite et d'aragonite.

En outre LAGERGREN montre la présence de phosphate de calcium dans les calcifications pancréatiques

diffuses, dont il pense qu'elles ont une origine étiopathogénique différente des calculs.

Il serait intéressant de savoir si les écarts entre les résultats ne sont pas en relation avec les conditions d'étude différentes, en particulier dans la durée de conservation des calculs. Malheureusement de tels renseignements ne sont pas fournis par les auteurs.

Il n'en reste pas moins que la calcite apparait comme le composant majeur des calculs pancréatiques humains. En ce sens, la lithiase humaine est tout à fait comparable à la lithiase bovine.

3.5) Topographie chimique

Les travaux ont été effectués par DONG et Coll. (18) et ARNAUD et Coll. (3)

3.5.1) Travaux de DONG et Coll. (18)

L'analyse des calculs ne révèle aucun autre élément que le calcium, ni au centre des concrétions, ni à la limite des couches.

3.5.2) Travaux de ARNAUD et Coll. (3)

L'analyse montre la prédominance du calcium et la présence de chlore, potassium, soufre et phosphore.

3.5.3) Discussion

Si ces analyses montrent la pré-

dominance du calcium, elles ne semblent pas être effectuées en vue d'étudier l'homogénéité chimique des calculs humains. Contrairement au cas des calculs bovins, on ne peut conclure quant à l'éventuelle existence ou absence d'un nucleus.

3.6) Concentration des substances identifées

L'analyse thermique des calculs humains est conduite par PERINET et Coll. (42). Cette étude porte sur des calculs provenant de 3 cas opérés à Lyon.

Les calculs sont petits, gris, rugueux extérieurement ; leur taille est trop petite pour permettre un examen séparé des zones centrale et périphérique. De même, la faible taille interdit la réalisation de l'étude thermogravimétrique qui nécessite davantage de matériel.

3.6.1) Résultats

Les diagrammes obtenus sont représentés sur la figure 4.

Le chauffage sous balayage d'air donne des courbes identiques pour les trois échantillons. Ces courbes comportent trois pics exothermiques à 330, 440 et 540° C qui correspondent, semble-t-il, à plusieurs types de matières organiques ainsi qu'un accident endothermique à 820° C qui correspond à la destruction de la calcite.

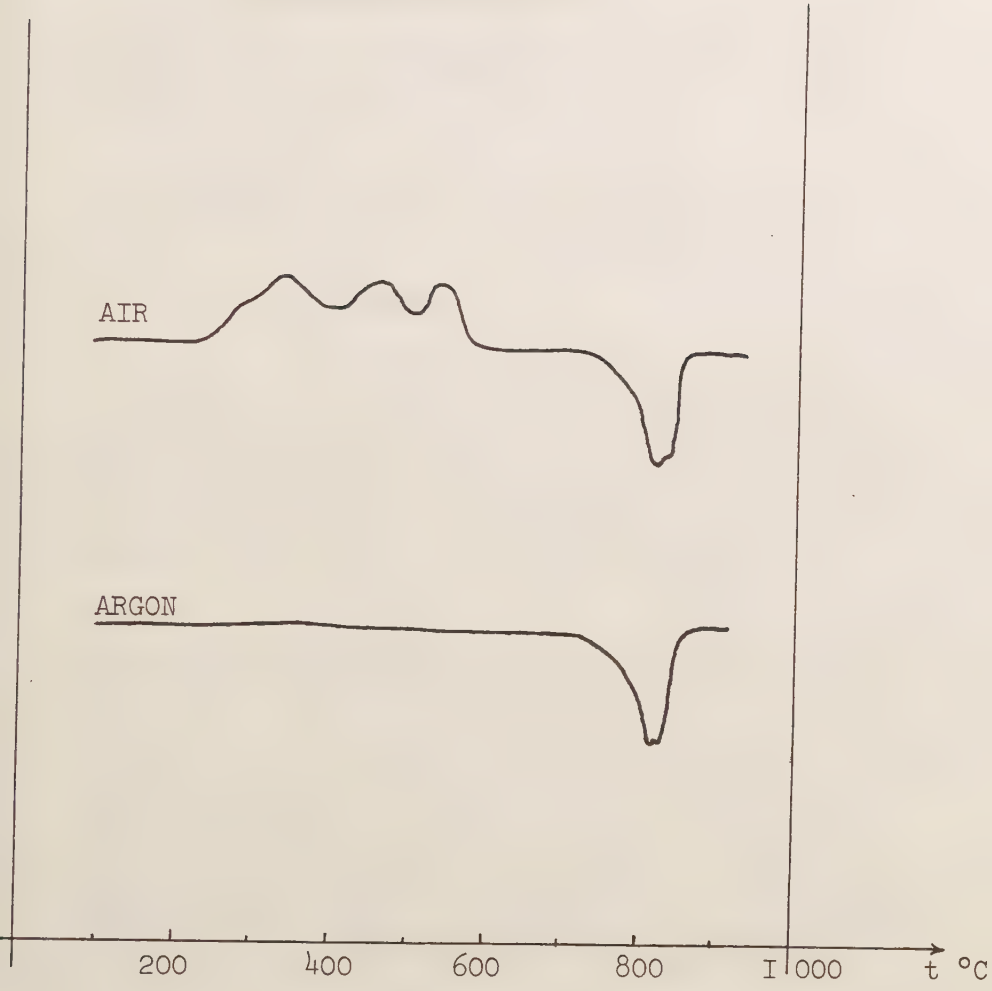
Le chauffage sous balayage d'argon donne le même diagramme pour les trois échantillons : ce diagramme ne comporte que l'accident endothermique à 820° C.

3.6.2) Discussion

FIGURE 4

ANALYSE THERMIQUE DIFFERENTIELLE

DE CALCULS HUMAINS (42)



La seule différence existant entre les calculs humains et bovins réside dans l'observation de deux pics exothermiques supplémentaires à 440 et 540° C. Ces pics semblent correspondre à des matières organiques.

L'impossibilité d'effectuer des analyses sur différentes portions de calculs ne permet pas de tester l'homogénéité des échantillons.

3.7) Importance

Il ressort de cette étude, malgré le très faible nombre de travaux effectués en pathologie humaine, que les calculs pancréatiques humains sont très semblables aux calculs bovins. Ils sont, eux aussi, essentiellement composés de carbonate de calcium. Dès lors l'étude de la lithiase pancréatique bovine peut servir pour la recherche médicale.

La prépondérance du carbonate de calcium implique la nécessité de déterminer avec précision les conditions de saturation (61) et de précipitation (39) de cette substance. Il est en effet indispensable de rechercher les facteurs qui conduisent à la précipitation de sels de calcium dans le suc pancréatique. La connaissance de ces facteurs permettra ultérieurement de préciser l'intervention de phénomènes tels que l'inflammation du parenchyme pancréatique ainsi que les effets de la suralimentation ou de la sous-alimentation protidique.

La possibilité de dissoudre le carbonate de calcium à l'intérieur des canaux pancréatiques constitue une voie thérapeutique très intéressante (57).

A côté de la chimie minérale certains auteurs étudient la fraction organique des calculs pancréatiques et tentent de mettre en évidence une protéine se comportant éventuellement comme une matrice de précipitation (17).

CONCLUSIONS GENERALES

La Lithiase Pancréatique Bovine est une affection relativement fréquente, dont il est nécessaire d'établir les similitudes avec la lithiase de la Pancréatite Chronique Calcifiante de l'Homme, si l'on veut lui attribuer un intérêt dans le cadre de la Pathologie Comparée, en tant que modèle animal. Dans ce but nous avons étudié les caractères chimiques des calculs pancréatiques bovins afin de les comparer à ceux des calculs humains.

Cette étude qui repose essentiellement sur les travaux de VERINE, a consisté tout d'abord en une analyse chimique élémentaire qui révèle la prépondérance du carbonate de calcium.

L'étude radio-cristallographique a permis de préciser la forme cristalline du carbonate de calcium : il s'agit essentiellement de calcite.

La présence d'autres constituants des calculs a été mise en évidence par analyses thermiques qui ont permis également de déterminer leurs concentrations: phosphate de calcium (1,5 %) et matières organiques (3,0 %).

L'étude de la composition isotopique du carbonate et du phosphate a établi la constance des conditions de précipitation des calculs, de même que l'influence de l'origine géographique des cas, la composition isotopique de l'oxygène des calculs reflétant celle

de l'oxygène de l'eau de pluie.

Enfin l'étude topographique, en apportant la preuve de l'homogénéité des calculs, semble devoir éliminer l'hypothèse d'une précipitation initiée par un nucléus.

Une telle approche de la composition minérale des calculs pancréatiques, bien qu'elle soulève un certain nombre de problèmes comme le mécanisme de liaison des ions CO_3^{2-} et Ca^{2+}, les mécanismes de précipitation du carbonate de calcium, les mécanismes de croissance des calculs et les causes de l'hétérogénéité des calculs, apporte néanmoins des renseignements précis à l'origine de nouvelles hypothèses dans l'explication de la lithogénèse pancréatique.

La lithiase pancréatique des Bovins est la seule à être décrite en pathologie comparée comme homologue de l'affection humaine. Les autres espèces animales ne présentent pas d'affection comparable.

L'utilisation, pour l'étude des calculs humains, de méthodes identiques à celles utilisées par l'étude des calculs bovins a donné des résultats mettant en évidence la similitude des calculs pancréatiques humains et bovins.

On peut donc considérer les calculs bovins comme un excellent matériel dans la recherche de l'étiopathogénie de la lithogénèse pancréatique et des possibilités thérapeutiques applicables à la Pancréatite Chronique Calcifiante de l'Homme.

La dissolution in vitro de calculs et l'isolement d'une protéine particulière à partir de ces calculs sont deux exemples de l'utilisation du modèle animal dans le cadre de la Pathologie Comparée.

Vu :
LE DIRECTEUR
de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon,

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'École Nationale Vétérinaire,

Vu :
~~DOYEN,~~

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Professeur

Vu et permis d'imprimer

LYON, le - 6 AVR. 1981 19

Le Président de l'Université LYON I,
Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des
des Etudes Médicales,

CLAUDE BERNARD LYON I
R☆MORNEX

LISTE DES TABLEAUX

Composition chimique des calculs pancréatiques bovins ; donneés bibliographiques :

Pages

Tableau I : Composition chimique des calculs pancréatiques bovins (tableau récapitulatif) 34

Tableau II : Concentration en calcium 36

Tableau III : Concentration en carbone 38

Tableau IV : Concentration en azote 39

Tableau V : Concentration en phosphore 4I

Tableau VI : Concentration en magnésium 42

Travaux expérimentaux :

Tableau VII : Composition élémentaire des calculs pancréatiques bovins (53) 58

Tableau VIII : Composition élémentaire moyenne des calculs pancréatiques bovins (55) 59

Tableau IX : Composition élémentaire moyenne des calculs pancréatiques bovins selon les pays d'origine (55) 60

Tableau X : Eléments présents à l'état de traces (53) 62

Tableau XI : Distances réticulaires mesurées et distances du diagramme-témoin (55) 65

Tableau XII : Composition isotopique du carbonate et du phosphate (37) 68

Tableau XIII : Composition de calculs pancréatiques bovins d'après PERINET (42) et d'un calcul pancréatique porcin d'après BERENYI (7) 79

Pathologie comparée :

Tableau XIV : Composition élémentaire des calculs pancréatiques humains et bovins d'après VERINE (56)... 86

Tableau XV : Substances cristallines des formations pancréatiques pathologiques humaines d'après LAGERGREN (32) 89

Tableau XVI : Distances réticulaires mesurées et distances du diagramme-témoin (fiche ASTM n° 5-0586) calculs humains (38) 9I

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Présence de matières organiques et détermination de la concentration du carbonate de calcium :

Pages

Figure 1 : Analyse thermique différentielle..... 74

Figure 2 : Analyse thermogravimétrique..... 77

Pathologie comparée :

Figure 3 : Diagrammes de diffraction des rayons X..... 92

Figure 4 : Analyse thermique différentielle de calculs humains..... 96

TABLE DES MATIERES

	PAGES
INTRODUCTION	26
HISTORIQUE	29
CHAPITRE I : COMPOSITION CHIMIQUE DES CALCULS PANCREATIQUES BOVINS. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	32
I.I. Etude descriptive	33
I.2. Etude synthétique	35
I.2.I. Calcium	35
I.2.2. Carbone	37
I.2.3. Azote	37
I.2.4. Phosphore	40
I.2.5. Magnésium	40
CHAPITRE II : TRAVAUX EXPERIMENTAUX	43
2.I. Matériel	44
2.I.I. Principe de la récolte du matériel	44
2.I.2. Les enquêtes	45
2.2. Méthodes	47
2.2.I. Analyses chimiques	47
2.2.2. Analyse radiocristallographique	49
2.2.3. Analyse isotopique	50
2.2.4. Analyse Topographique	53
2.2.5. Analyses thermiques	54
2.3. Résultats	57
2.3.I. Composition chimique élémentaire	57
2.3.2. Forme cristalline du carbonate de calcium	64
2.3.3. Composition isotopique du carbonate et du phosphate	67
2.3.4. Topographie chimique des calculs	7I
2.3.5. Présence de matières organiques et détermination de la concentration du carbonate de calcium	73
CHAPITRE III : PATHOLOGIE COMPAREE	8I
3.I. Introduction	82
3.2. Historique	83
3.3. Composition chimique	85
3.3.I. Composition chimique élémentaire	85
3.3.2. Travaux de TAKAHASHI	85
3.3.3. Discussion	87

PAGES

3.4. Forme cristalline du carbonate de calcium..... 87

3.4.I. Travaux de LAGERGREN..... 88
3.4.2. Travaux de MALLET-GUY et Coll..... 88
3.4.3. Travaux de DONG et Coll..... 90
3.4.4. Travaux de ARNAUD et Coll..... 93
3.4.5. Discussion..... 93

3.5. Topographie chimique..... 94

3.5.I. Travaux de DONG et Coll..... 94
3.5.2. Travaux de ARNAUD et Coll..... 94
3.5.3. Discussion..... 94

3.6. Concentration des substances identifiées..... 95

3.6.I. Résultats..... 95
3.6.2. Discussion..... 95

3.7. Importance..... 97

CONCLUSIONS GENERALES..... 99

BIBLIOGRAPHIE

I. ADAMASTEANU C., ROTARU O., BABA I. et VESA S.
Untersuchungen zur Pathogenese der Pancreolithiasis beim Rinde.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 1971, 78, 649 - 653.

2. AMAROL ROGICK L.
Um caso de litiase pancreatica em bovino
Rev. Ind. Anim., 1939, 2, 105 - 107.

3. ARNAUD J.P., HUMBERT W., ELOY R. et ADLOFF M.
Apport de la cristallographie dans l'étude du calcul pancréatique.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1980, 4, 25 A.

4. BAER M.
Pankreassteine bei einer Kuh.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 1893, 1, 347.

5. BALL N. et CHEIFETZ A.
Steine in dem Pankreas eines Ochsen.
Anal. in Ref. Jahresbericht Vet. Med., 1929, 48, 537.

6. BARONTI V.
Litiasi pancreatica del bovino. Contributo casistico, considerazioni anatomo-istopatologiche epatogenetiche.
Veterinaria Farmitalia, 1967, 16, 418 - 423.

7. BERENYI M., LIPTAY G. et BABIES A.
Thermoanalytische Untersuchung von Nierensteine (II) (Kalzium- und magesium haltige steine)
Z. Urologie, 1968, 61, 209 - 216.

8. BOLOTTI O.
Contributo allo studio della litiasi pancreatica nel vitello
Att. Soc. Ital. Sci. Vet, 1950, 4, 352 - 357.

9. BROWMAN AA. et HASTINGS AB.
Solubility of aragonite in salt solutions.
J. Biol. Chem., 1937, 119, 241 - 246.

IO. BRU P.
Les lésions du pancréas. Etudes d'anatomo-pathologie et physiopathologie comparées.
Thèse Doct. Vét. Toulouse, 1926, n° 48.

II. CANDLISH J.K.
The amino-acid composition of residues from renal calculi.
Int. J. Biochem, 1971, 2, 1 - 5.

12. CENTRA E.
Contributo allo studio della litiasi pancreatica.
Clin. Vet., 1894, 18, 244.

13. CHARVET R.
Contribution à l'étude de la Lithiase Pancréatique Bovine.
Thèse Doct. Vét. Lyon, 1969, n° 56.

14. CROISILLE M.
Contribution à l'étude de la lithiase pancréatique (à propos de 50 observations).
Thèse Doct. Méd. Lyon, 1964, n° 97.

15. DALGAARD J.B.
Pancreolithiasis in cattle
Skand. Veterinär-tidskr, 1945, 35, 362 - 366.

16. DANSGAARD W.
Cité in 37.
Tellus, 1964, 16, 436.

17. DE CARO A., LOHSE J. et SARLES H.
Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis.
Biochem. Biophys. Res. Communic, 1979, 87, 1176 - 1182.

18. DONG P.K., BELLANGER G., et LEGER L.
Mecanisme de formation des calculs pancréatiques.
J. Chir (Paris), 1972, 103, 119 - 126.

19. EDMONSON H.A., BULLOCK W.K. et MEHL J.W.
Chronic pancreatitis and lithiasis. II. Pathology and pathogenesis of pancreatic lithiasis.
Amer J. Path., 1950, 26, 37 - 49.

20. EPSTEIN S.,BUCHSBAUM R., LOWENSTAM H.A. et UREY H.C.
Cité in 37
Bull. Geol. Soc. Am., 1953, 64, 1315.

21. FURSTENBERG.
Steine und Concremente im Körper der Haussäugethiere.
Magazin Thierheilk, 1846, 12, 113 - 124.

22. GENOVESI B. et GENOVESI G.
Reperto necroscopico di pancreatoliti in un vitello.
Veterinaria, 1960, 9, 173 - 176.

23. GIANELLI F.
Contributo alla conoscenza della calcolosi pancreaticha del bovini.
Atti. Soc. Ital. Sci. Vet., 1951, 5, 218 - 224.

24. GRAAF C. de
Pankreaskonkrementen bij het Rund.
T. Diergeneesk, 1932, 59, 1334 - 1335.

25. GRUNDMANN et SCHOOP
Massenbildung von Pankreas steine bei einer Kuh.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 1937, 390.

26. GUERIN
Calculs du Pancreas chez un boeuf.
Bull. Soc. Cent. Med. Vét., 1906, 60, 111.

27. GURLT
Von den Steinen und Concrementen im menschlichen und thierischen Körper.
Magaz. f. d. ges. Thierheilk, 1873, 39, 167 - 185.

28. HURTREL D'ARBOVAL
Dictionnaire de médecine vétérinaire, 1874-1875.
tome I, p 235 ; tome II, p 792.

29. JOEST E.
Article "Speichelsteine" in Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.
3ème édition, 1965, Verlag P. Parey, Berlin, tome VI, 306 - 310.

30. KAST A.
Pancreolithiasis beim Rind.
Berl. u. Münch. Tierärztl. Wschr, 1962, 75, 265 - 266

31. KRUGER A.
Ein Fall von Lithiasis pancreatici beim Rinde.
Mh. Vet. Med., 1968, 13, 491.

32. LAGERGREN C.
Calcium carbonate précipitation in the Pancreas, gallstones and urinary calculi.
Acta. Chir. Scand., 1962, 124, 320 - 325.

33. LAXEN B.
Uber Pancreolithiasis.
Thèse Doct. Vét. Hanovre, 1911.

34. LAZARUS P.
Beitrag zur Pathologie der Pankreaserkrankungen, mit besonderer Berücksichtigung der Cysten und Steine.
1 volume, 208 pages, Hirschwald éditeur Berlin, 1904, p 157.

35. LEVENS H.
Pankreassteine.
Z. Fleisch. Milchhyg., 1914, 24, 203.

36. LONGINELLI A. et NUTI S.
cité in 37.
Earth Planet, Sci. Lett., 1973, 19, 373.

37. LONGINELLI A. et VERINE H.J.
Isotopic composition of cattle pancreatic stones. Biological and geochemical implications.
Experientia, 1977, 33, 1419 - 1420.

38. MALLET - GUY P., PERRIN M., THOZET A. et VERINE H.J.
Etude radio-cristallographique de calculs pancréatiques et d'un calcul salivaire d'origine humaine.
C.R. Soc. Biol., 1969, 163, 1838 - 1841.

39. MOORE E.W. et VERINE H.J.
The physical chemistry of pancreatic calcification and stone formation, III.
A thermodynamic model for the physiochemical state of calcium in pancreatic juice.
Gastroenterology, 1975, 68, 959.

40. NESENI R.
Pankreassteine beim Rinde.
Z. Fleisch. Milchhyg., 1933, 43, 348.

41. NOSOTTI I.
Prime osservazioni sui calcoli del pancreas.
Atti del 12è congresso della associazione Medica Italiana. Pavia settembre, 1887. Volume II, 1889, 447 - 448.

42. PERINET G., VERINE H.J., LAFONT R. et HALADJIAN J.
Etude thermique de calculs pancréatiques humains et bovins.
C.R. Acad. Sci., 1972, 274, série D, 3 303 - 3 305.

43. PERRIN M., THOZET A. et VERINE H.J.
Etude radio-cristallographique de calculs pancréatiques d'origine bovine.
C.R. Soc. Biol (Paris), 1969, 163, 187 - 189.

44. ROUSSEAU J.Ph.
La Lithiase pancréatique bovine. Etude histologique. Comparaison avec la pancréatite chronique calcifiante de l'Homme.
Thèse Doct. Vét. Lyon, 1980, n°1.

45. SAHLSTEDT A.V.
Ett Fall av pankreaskonkrement hos nötkreatur.
Skand. Vét. Tidskr., 1919, 80 - 86.

46. SALOMON S.
Primäres, solitäres Karzinom des Pankreas eines Rindes.
Berl. Tierärztl. Wschr., 1933, 49, 230.

47. SARLES H.
Pathogénie et distribution géographique des pancréatites chroniques.
Arch. fr. Mal. App. Dig., 1972, 61, 512 - 514.

48. SCHEUNERT A. et BERGHOLZ B.
Zur Kenntniss der Pankreaskonkremente.
Zeitschr. Physiol. Chem., 1907, 52, 338 - 347.

49. SUTOR D.J. et WOOLEY S.E.
The sequential deposition of crystalline material in gallstones : Evidence for changing gallbladder bile composition during the growth of some stones.
Gut., 1974, 15, 130 - 131.

50. TAKAHASHI et Coll.
Histochemical studies of Pancreatic Calculi.
Tohoku J. exper. Medecine, 1975, 116, 1 - 8.

5I. VELLING K. et VERINE H.J.
La lithiase pancréatique bovine au Danemark.
Rev. Pathol. Comp. Méd. expér., 1971, 71, 209.

52. VELLING K.
Bovine pancreolithiasis in Denmark.
Actavet. scand., 1975, 16, 327 - 340.

53. VERINE H.J.
Constituants minéraux des calculs pancréatiques bovins.
C.R. Acad. Sci., 1971, 273, série D, 2154 - 2156.

54. VERINE H.J.
Lithiase pancréatique des bovins et nature du sous-sol d'élevage.
Bull. Acad. Vét., 1971, 44, 175 - 177.

55. VERINE H.J.
Recherches sur la lithogénèse pancréatique. Apports de la pathologie comparée et de la pathologie expérimentale.
Thèse Doct. Biologie humaine Lyon, 1973, n° 8.

56. VERINE H.J.
Chemical composition of pancreatie stones.Gastroenterology, 1975, 68, 1065.

57. VERINE H.J.
In vitro dissolution of pancreatic stones in artificial pancreatic juice : effects of citrate and bicarbonate.
Danish Med. Bull., 1979, 26, suppl. 1, n° 137.

58. VERINE H.J., BARBIER M. et VAN HAVERBEKE G.
Enquête sur la Lithiase Pancréatique des Bovins. Premiers résultats.
Bull. Soc. Sci. Vét., 1968, 70, 189 - 198.

59. VERINE H.J. et DAVOINE P.
Etude de calculs pancréatiques bovins à la microsonde de Castaing.
CR. Soc. Biol., 1969, 163, 1841 - 1843.

60. VERINE H.J. et MAGNIN R.
Répartition géographique de la lithiase pancréatique bovine en France. Influence de la nature du sous-sol ?
C.R. Soc. Biol., 1971, 165, 908 - 912.

61. VERINE H.J. et MOORE E.W.
The physical chemistry of pancreatic calcification and stone formation, I. The solubility product (K'sp) of Ca CO_3
Clin. Res., 1975, 23, 396 A.

62. VILLON H.
Variations et anomalies du pancréas chez les Vertébrés Supérieurs.
Thèse Doct. Vét. Lyon, 1975, n° 16.

63. WOLLASTON.
cité par Pemberton C.R.
"A practical treatise on various diseases of the abdominal viscera". 1 volume, 201 + XV pages, Nicol éditeur, Londres 1814, 3ème édition, p 68.

64. WYPYCHOWSKI E.
Bauchspeicheldrüsensteine bei einer Kuh.
Przeyl. Wet., 1937, 52, 19 - 20.

IMPRIMÉ AU C.R.D.P. DE LYON